UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNEE 1975

N°.....

N°96

T H E S E

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

AMYLOSE RÉNALE PRIMITIVE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE

(À PROPOS DE HUIT OBSERVATIONS)

PAR

PHILIPPE LETELLIER

Né le 28 Mars 1943 à PARIS

PRÉSIDENT DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LAGRUE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548114_0019

UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNEE 1975 N°.....

T H E S E

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

AMYLOSE RÉNALE PRIMITIVE ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE

(À PROPOS DE HUIT OBSERVATIONS)

PAR

PHILIPPE LETELLIER

Né le 28 Mars 1943 à PARIS

PRÉSIDENT DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LAGRUE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

U N I V E R S I T E PARIS - VAL DE MARNE

PRESIDENT Monsieur le Professeur BEAUMONT

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

DOYEN Monsieur le Professeur RAPIN

ASSESSEURS Monsieur le Professeur DUVAL

Monsieur le Professeur Agrégé PORTOS

PROFESSEURS TITULAIRES ET A TITRE PERSONNEL

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE	Pr. GOUYGOU
BIOCHIMIE	Pr. GONNARD Pr. ROSA
CARDIOLOGIE	Pr. HATT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. GERMAIN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. DEBEYRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. GALEY
DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE	Pr. TOURAINE
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. DREYFUS
MEDECINE INTERNE	Pr. BEAUMONT
MEDECINE INTERNE	Pr. HAZARD
NEPHROLOGIE	Pr. LAGRUE
NEUROLOGIE	Pr. BARBIZET
NEURO-CHIRURGIE	Pr. CARON
PHYSIOLOGIE	Pr. LAURENT
PNEUMOLOGIE	Pr. CHRETIEN
RADIOLOGIE THERAPEUTIQUE	Pr. PIERQUIN

REANIMATION MEDICALE	Pr. RAPIN
RHUMATOLOGIE	Pr. VILLIAUMEY
UROLOGIE	Pr. AUVERT

PROFESSEURS SANS CHAIRES ET PROFESSEURS ASSOCIES

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pr. DUVAL
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. BADER
HISTOLOGIE	Pr. CHEVREAU
PEDIATRIE	Pr. LEPERCQ
PSYCHIATRIE	Pr. BOURGUIGNON
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr. FERRANE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ANATOMIE	Pr. Ag. KENESI
ANATOMIE-PATHOLOGIQUE	Pr. Ag. PINAUDEAU
ANESTHESIOLOGIE	Pr. Ag. HUGUENARD
BIOCHIMIE	Pr. Ag. BOIGNE
BIOPHYSIQUE	Pr. Ag. GALLE
	Pr. Ag. HERSZBERG
	Pr. Ag. MORETTI
CARDIOLOGIE	Pr. Ag. ACAR
	Pr. Ag. VERNANT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. Ag. JULIEN
	Pr. Ag. LATASTE
	Pr. Ag. MEILLIERE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. Ag. BOMBART Pr. Ag. GOUTALLIER
CHIRURGIE PLASTIQUE	Pr. Ag. GRELLET
	Pr. Ag. BARUCH
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE	Pr. Ag. CACHERA
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Pr. Ag. GAUTREY
HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Pr. Ag. SULTAN

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. Ag. BERTHELOT
	Pr. Ag. FOUET
	Pr. Ag. LE PARCO
	Pr. Ag. LE QUINTREC
	Pr. Ag. CATTAN
HISTOLOGIE	Pr. Ag. POIRIER
MALADIES INFECTIEUSES	Pr. Ag. LAFAIX
MEDECINE INTERNE	Pr. Ag. CACHIN
	Pr. Ag. PORTOS
	Pr. Ag. JACOTOT
MEDECINE INTERNE ENDOCRINOLOGIE	Pr. Ag. PERLEMUTER
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. Ag. ROCHANT
NEPHROLOGIE	Pr. Ag. WEIL
NEUROLOGIE	Pr. Ag. DEGOS
	Pr. Ag. GAUTIER
NEURO-CHIRURGIE	Pr. Ag. HURTH
NEURO-RADIOLOGIE	Pr. Ag. DEBRUN
OPHTALMOLOGIE	Pr. Ag. COSCAS
PARASITOLOGIE	Pr. Ag. HOUIN
PEDIATRIE	Pr. Ag. BARBET
PHARMACOLOGIE	Pr. Ag. TILLEMENT
PHYSIOLOGIE	Pr. Ag. SEROUSSI
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr. Ag. VALETTE
RADIOLOGIE OPT. RADIOTHERAPIE	Pr. Ag. BAILLET
REANIMATION MEDICALE	Pr. Ag. LE GALL

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE M.C.A.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	Pr. Ag. BLOCH
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. Ag. DHUMEAUX

A LA MEMOIRE DE MA MERE,

A MA FAMILLE,

A MON BEAU-PERE, LE PROFESSEUR R. VILLEY,

Qui m'a dirigé et soutenu durant toutes mes études.

J'ai pour sa conception de la Médecine et la qualité de son Enseignement une grande admiration.

Avec mon affection et ma gratitude

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Gilbert LAGRUE,

qui m'a inspiré ce travail et m'a guidé de ses conseils.

En témoignage de ma vive reconnaissance pour son enseignement.

A mon Maître Le Professeur Claude LAROCHE.

Il m'a accueilli dans son Service avec une extrême bonté.

J'ai trouvé là le vrai service de Médecine Interne qui comblait mes voeux.

J'ai une profonde admiration pour le Médecin et l'Humaniste.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

- Externat de l'Hôpital de Caen.

. Monsieur le Professeur BELARD.
. Monsieur le Professeur DESCHAMPS.
. Monsieur le Professeur FOUCAULT.
. Monsieur le Professeur GUIHARD.
. Monsieur le Professeur LACROIX.
. Monsieur le Professeur LEMENAGER.
. Monsieur le Professeur L'HIRONDEL Jean.
. Monsieur le Docteur L'HIRONDEL Jacques.
. Monsieur le Professeur MORIN.
. Monsieur le Professeur OLIVIER.
. Monsieur le Professeur POILPRE.
. Monsieur le Professeur VALLA.
. Monsieur le Professeur VILLEY.

- Internat des Hôpitaux de Paris.

. Monsieur le Professeur A. BUGE.
. Monsieur le Doyen P.CASTAIGNE.
. Monsieur le Professeur M. DEGEORGES.
. Monsieur le Professeur A. HERRAULT
. Monsieur le Professeur C. LAROCHE.
. Monsieur le Professeur F. L'HERMITE.

NATURE DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE

INTRODUCTION

La maladie amyloïde se caractérise par le dépôt dans les organes d'une substance particulière, la substance amyloïde. Elle est très anciennement connue sous sa forme "secondaire" qui apparaît comme l'aboutissement d'une suppuration ou d'une inflammation de longue durée. Elle existe aussi sous l'aspect de la maladie amyloïde primitive dont les causes ne sont pas connues.

Mais des travaux récents portant sur la nature et la genèse de la substance amyloïde, sur les rapports de l'amylose avec les processus immunitaires, sur la parenté qui semble exister entre l'amylose et le myélome ou d'autres dysprotéinémies ont permis de sensibles progrès dans la compréhension de l'amylose et suggèrent des hypothèses pathogéniques et nosologiques d'un haut intérêt.

Nous résumons d'abort l'essentiel des notions relatives à la substance amyloïde et aux différentes variétés de la maladie amyloïde.

Nous rapporterons ensuite nos huit observations que nous confronterons avec les données de la littérature.

Nous discuterons enfin les rapports entre amylose et myélome et tenterons l'exposé des conceptions modernes de l'amylose et des hypothèses qui peuvent être émises sur la physiopathologie et la nosologie des maladies amyloïdes.

. . .
. .
.

I.- NATURE DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE

STRUCTURE

Le microscope électronique a révélé la nature fibrillaire de la substance amyloïde, il a montré que sa structure était la même, qu'il s'agisse des amyloses humaines ou d'amyloses expérimentales. La substance amyloïde apparaît constituée de fibrilles dispersées au hasard ou groupées en trousseaux, chaque fibrille étant faite d'un ou plusieurs filaments de 75 Å de diamètre (158-160).

Cependant deux composants fibrillaires ont été individualisés à partir de préparations purifiées. Le premier, décrit par Cohen (1959) représente 90% de la substance amyloïde; il correspond aux filaments larges de 75 Å visibles en microscopie électronique sur les coupes tissulaires; chaque filament serait formé de deux ou plusieurs sous-unités de 35 Å. Le deuxième composant, qualifié de périodique (P), décrit par Bladen et coll. (26), se présente sous la forme d'unités pentamériques empilées, épaisse de 40 Å et de 100 Å de diamètre. Le "P composant" non visible sur les coupes tissulaires est recueilli dans le surnageant des préparations après purification. Il ne représente que 10% de la substance amyloïde. Il ne prend pas les colorations caractéristiques de la substance amyloïde.

La structure fibrillaire de la substance amyloïde est très différente de celle du tissu conjonctif et de la fibrine ou du collagène. Elle constitue le seul test de certitude du diagnostic d'amylose. Elle explique certains caractères de la substance amyloïde: la biréfringence en lumière polarisée, l'absorption non spécifique de nombreuses substances, enfin la perméabilité aux métabolites. (14 - 75)

CARACTERES BIOCHIMIQUES

La substance amyloïde résiste étonnamment aux ferments protéolytiques. Elle est insoluble dans les solvants organiques et dans les solutions aqueuses acides. Un progrès important dans la connaissance de ses caractères biochimiques a été accompli lorsqu'on est parvenu à solubiliser, fractionner, et purifier les constituants protéiques principaux des fibrilles (Glenner et coll. 1969 (72), Pradal 1969 (14)). Alors purent être effectuées des études biochimiques analytiques et des études immuno-chimiques.

a) Les travaux de Glenner et de son équipe (71 à 77) ont démontré dans les années 1969-1970 que les fibrilles de nombreuses substances amyloïdes étaient en grande partie faites de portions variables de chaînes légères d'immunoglobulines. On sait que les molécules d'immunoblobulines sont constituées par deux chaînes légères et deux chaînes lourdes unies par des ponts désulfures. Ces deux types de chaînes possèdent une portion N terminale où la séquence des acides aminés, variable, est propre à chaque chaîne, et une portion constante où la séquence d'acides aminés est fixe pour chaque type de chaîne légère κ ou λ et pour chaque classe ou sous-classe de chaîne lourde (gamma pour les Ig G, alpha pour les Ig A, mu pour les Ig M).

b) L'analyse séquentielle des acides aminés de la portion amino-terminale des chaînes légères a pu être effectuée. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus à partir d'un certain nombre de substances amyloïdes a fait apparaître une grande similitude. (Voir tableau No 1)

c) Ces résultats ont été confirmés par l'étude immuno-chimique. Bien que la fibrille amyloïde ne soit pas apparemment immunogénique à

l'état natif, il a été trouvé qu'après dénaturation des fibrilles dans la quanidine 6M un antisérum pouvait être obtenu, qui, après absorption, montre une spécificité idiotypique pour la protéine des fibrilles de l'individu considéré. (72,87,88,89,90,91,92).

Cet immunsérum anti-substance amyloïde donne des réactions de péroxydation positives avec les chaînes légères urinaires (Bence Jones) lorsqu'elles existent, et également avec une protéine sérique circulante, même lorsque l'électrophorèse ou l'immuno-électrophorèse n'ont pas révélé de pic caractéristique d'une gammapathie monoclonale. (106).

Par contre, cet immunsérum anti-substance amyloïde ne réagit ni avec la substance amyloïde , ni avec les protéines de Bence-Jones, ni avec les protéines sériques monoclonales, provenant d'autres sujets.

Il s'agit donc d'anticorps idiotypiques, c'est à dire étroitement spécifique d'un indivitu donné. On s'explique ainsi pourquoi dans les études antérieures des immunoglobulines n'avaient été qu'inconstamment détectées.

Ayant ainsi démontré que la substance amyloïde était principalement constituée de la portion variable, amino-terminale, d'une chaîne légère d'immunoglobuline, Glenner et son équipe ont émis l'hypothèse que les fibrilles amyloïdes pouvaient être formées dans certains cas par digestion protéolytique d'une chaîne légère monoclonale. Ils ont alors soumis plusieurs protéines de Bence-Jones provenant de patients indemnes d'amylose à une dégradation protéolytique enzymatique. Dans certaines circonstances ils ont vu apparaître un précipité, composé d'une protéine fibrillaire ayant les propriétés ultrastructurales et tinctoriales de la substance amyloïde. D'autres auteurs ont depuis confirmé ces observations (Linke et coll. 1973 (122); Shirahama et coll.

COMPARAISON DE LA SEQUENCE DES ACIDES AMINES DE LA PORTION AMINO - TERMINALE DANS DIVERSES AMYLOSES

(tiré de : COHEN, A.S. : Amyloidosis and immunoglobulins)

CHAINE - LEGERE - D'IMMUNOGLOBULINE	ASp - Isol - GLu - Met - Thn - GLu		
TYPE DE L'AMYLOSE	Séquence des Ac. Aminés.- portion N-terminal	Provenance de l'amylose	Référence
PRIMAIRE	ASp - Isol - GLu - Met -	Foie	Glenner
PRIMAIRE	ASp - Isol - GLu - Met	Foie	Cohen
EPIDERMOLYSE BULLEUSE et TUBERCULOSE	ASp - Isol - GLu - Met	Rate	Glenner
GRANULOMATOSE (tuberculeux)	ARG - Ser - Phe - Phe -	Foie	Benditt
MALADIE - PERIODIQUE	ARG - Ser - Phe - Phe -	Foie - Rate	Franklin
POLYARTHRITE - RHUMATOIDE	ARG - Ser - Phe - Phe	Rate	Glenner
POLYARTHRITE JUVENILE	ARG - Ser - Phe - Phe -	Rate	Husby
SPONDYLARTHRITE	ARG - Phe - Phe - Phe	Foie	Husby
TUBERCULOSE	ARG - Ser - Phe - Phe	Foie	Benditt

- TABLEAU N° 1 -

1973 (162); Terry et coll. 1973 (176)) et Skinner M. (166 à 169).

Pour Glenner il existerait une étape intermédiaire dans la genèse de la substance amyloïde. Des immunoglobulines entières ou fragmentées, produites en excès dans certaines circonstances, sont captées par les macrophages, et y subissent une protéolyse intra-lysosomiale aboutissant à la formation d'agrégats de fragments VL qui sont ensuite excrétés dans les espaces extracellulaires sous forme de fibrilles amyloïdes. La mise en évidence en microscopie électronique de fibrilles intralysosomiales, et l'observation fréquente de dépôts amyloïdes au contact des cellules phagocytaires, apportent une confirmation à cette théorie.

Cependant, d'autres groupes de chercheurs, étudiant la séquence des acides aminés de substances amyloïdes provenant de cas d'amylose secondaire ou d'amylose familiale en particulier méditerranéenne (Benditt and coll.: 1971 (19); Levin et Franklin, 1972 (118); Ein D., Glenner, G.G. and coll.: 1972 (60&61) ont trouvé un agencement différent ne permettant plus de reconnaître à ces amyloses une origine immunologique. (cf.: tableau no 1)

Cette fraction protéique (P.A.) de poids moléculaire (8,000) a une structure fibrillaire à feuillets plissés β , et provient, semble-t-il aussi, d'un précurseur de plus grande taille.

Ainsi, il semble exister au moins deux variétés de substance amyloïde suivant les proportions respectives des acides aminés et leur disposition:

- substance amyloïde de type A, dont la structure protéique est différente de celle des chaînes légères des immunoglobulines. Elle serait observée dans les amyloses dites secondaires et la maladie périodique.

- substance amyloïde de type B qui a une structure comparable à celle de la portion variable des chaînes légères des immunoglobulines. Elle serait rencontrée dans l'amylose primitive et dans l'amylose du myélome.

A ces deux variétés principales il convient d'ajouter l'apudamyloïde, substance amyloïde présente dans certaines tumeurs endocrines à sécrétions polypeptidiques (les apudomas) dont l'analyse chimique (Pearse et al. 142 bis) a montré qu'elle n'était pas de nature immunoglobulinique.

. . .
. .
.

II.- VARIETES ETIOLOGIQUES DES AMYLOSES

Bien avant ces découvertes biochimiques et immunologiques, les auteurs avaient été frappés par les différences de localisation de la substance amyloïde en fonction des circonstances d'apparition.

Ainsi Reiman (1935) opposait:

-les amyloses dites typiques, conséquences d'une affection inflammatoire chronique, d'origine infectieuse, rhumatismale, ou tumorale, et caractérisées par les localisations hépatiques, splénique, rénales, des dépôts amyloïdes.

-les amyloses dites atypiques, "primaires", survenant sans cause apparente et touchant des organes tels que le coeur, les muscles (souvent la langue), et le tube digestif.

-l'amylose du myélome occupait une place à part: elle était en effet secondaire avec des caractères assez proches des amyloses "typiques".

On connaissait aussi l'existence de formes localisées d'amylose.

Ultérieurement furent découvertes des formes héréditaires dans lesquelles les localisations viscérales ne revêtaient qu'imparfaitement les aspects topographiques indiqués ci-dessus.

Puis la découverte de la biréfringence en lumière polarisée de la substance amyloïde colorée par le rouge Congo conduit Mismahl à proposer en 1964 (134) une nouvelle classification basée sur la topographie en microscopie optique des dépôts de substance amyloïde au début de la maladie, par rapport à la trame fibrillaire du tissu conjonctif:

-l'amyloïdose "péritubulaire" se disposant au niveau des basales et du lit capillaire (cette disposition étant surtout le fait de

- TABLEAU N° 2 -

	KYLE (1961)	PICK (1967)	TRIGER (1972	La Maladie Amyloïde XXXVè Congrès de Méd. (PARIS) (1965) Enquête	Série Mériel
AMYLOSE PRIMITIVE généralisée	81	38	10	33	15
AMYLOSE LOCALISEE	72				
AMYLOSE ET MYELOME	Ces cas sont compris dans les 81 d'amylose "1"	25	1	8	
AMYLOSE et WALDENSTRÖN					
AMYLOSE ET autres désordres lymphoprolifératifs	1				
AMYLOSE HEREDITAIRE			6 (M. Périodique)	14 (M. Périodique)	3 (M. périod.)
AMYLOSE SECONDAIRE	29	12	31	137	44
Tuberculose	7		10	67	30
Arthrite-Rhumatoïde	13		4	17	5
L.E.A.D.				1	
Osteomyélite-chronique	3		6		
Dilatation des bronches			4		
Recto-colite-hémorragique et M. de Crohn	3		2		
Infection chronique	3	12	5	65	15
Goutte-tophacée					
Cancers				2	1
Paraplégie et divers				2	2
TOTAL	183	75	48	192	62

- TABLEAU N° 3 -

	CATHCART et al. (1972)	BRIGGS (1961)	BEAUFILS (1974)	GODEAU et coll. (1974)
AMYLOSE-PRIMITIVE généralisée	14	20	20	9
AMYLOSE LOCALISEE	8			1
AMYLOSE avec MYELOME	8		1	1
AMYLOSE avec WALDENSTROM				2
AMYLOSE et autres désordres lymphoprolifératifs	3	3		
AMYLOSE HEREDITAIRE	6		7 (M.Périodique)	6 (M. Périodique)
AMYLOSE SECONDAIRE	23	50	39	4
Tuberculose	6	7	17	1
Arthrite-rhumatoïde	8	4	10	
L.E.A.D.	1			
Osteomyelite-chronique	2		3	
Dilatation des bronches	1	3	5	
Recto-colite-Hemorragique et M. Crohn	1	3	2	1
Infection-chronique	1	8	2	2
Goutte-Tophacée	1			
Cancers	2	1		
Paraplegie		24		
TOTAL	63	73	67	23

l'amylose secondaire et de la maladie périodique).

-l'amyloïdose "péricollagène" prédominant autour des fibres collagènes dans l'adventice des vaisseaux, les muscles et les nerfs (cette disposition se rencontrant particulièrement dans les amyloses primitives et les amyloses secondaires aux syndromes lympho-plasmo-prolifératifs).

En réalité cette distinction trop schématique ne repose sur aucune base ultrastructurale et ne correspond pas plus que la précédente à la réalité. La majorité des auteurs admettent que chaque type d'amylose peut toucher n'importe quel organe; les dépôts de substance amyloïde ont toujours à l'examen en microscopie optique une très large diffusion. C'est ainsi que la biopsie rectale s'est révélée très utile aussi bien pour l'amylose primitive que pour l'amylose secondaire.(tableau n°15).

Récemment Osserman (138) a voulu revenir sur une classification basée sur les localisations cliniques. Mail il exclut les formes héréditaires et trouve 30% de formes inclassables.

Malgré les découvertes biochimiques récentes et immuno-chimiques concernant la nature de la substance amyloïde, il semble encore préférable jusqu'à une meilleure connaissance de la pathogénie, de se limiter à une classification basée sur les circonstances d'apparition. (tableau 2-3)

LES MALADIES AMYLOIDES PRIMITIVES

Quand la recherche d'une cause est restée négative, on parle d'amylose primitive. Les conclusions de l'enquête sont parfois difficiles à formuler, il n'est pas toujours aisé d'affirmer qu'une maladie tuberculeuse, suppurative, ou inflammatoire, trouvée dans les antécédents,

doive être considérée comme responsable, ou non, de l'amylose. En outre, l'importance des amyloses familiales nous paraît considérable. Si l'on considère que dans toutes les affections à transmission génétique des cas sporatiques peuvent être observés, qu'ils sont fréquents dans les affections récessives mais non exceptionnels dans les transmissions dominantes, on peut se demander si de nombreux cas d'amylose dite primitive ne se rattachent pas à une tare génétique. Chaque cas d'amylose nécessite une enquête familiale très soigneuse.

La topographie des dépôts amyloïdes est clasiquement cardio-neuro-glosso-digestive. Mais la diffusion des dépôts est très grande, et la localisation hépatique, splénique, ou rénale, n'est pas rare. L'atteinte rénale représente d'ailleurs, avec l'atteinte cardiaque, la principale cause de mortalité. Elle peut même être révélatrice, ce fut le cas dans nos observations.

En 1940, Apitz, (7), frappé par la ressemblance du myélome avec l'amylose primitive (même topographie prédominante des lésions, même présentation clinique, même plasmocytose) avait suggéré l'étiologie myélomateuse de toute amylose primitive. Cette conception, qu'éclairent maintenant les découvertes de Glenner sur la nature immunoglobulinique de la substance amyloïde, fera l'objet d'un chapitre particulier après la présentation de nos observations, dont plusieurs illustrent singulièrement le débat nosologique.

. . .
. .
.

PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS

CAS N° 1 FAV..... 50 ANS

CAS SEXE AGE	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOELLE (Plasma)	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE
									SANG				URINES				
		URÉE (g/l)	CREATININE mg/l cl:ml/mn	PROT: HLM g/24h N <5000 >5000		Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	Mobilité	Taux (g/l)	chaines Lourde	chaines Légère		IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
N° 1	(1970) (Oed.MI)																
	1971 (juillet)	0,40	7 120	8 N^1	11	41	18	2,10 6,5			–	Bj λ	Bj λ	3,5	0,52	1,5	RÉNALE +
F	1972 (nov.)	0,50	12 57	10 N^1	2	35	12	4,13,3,3			–	–	Bj λ	3	0,20	0,8	
50 ans	1973 (juillet)	1,40	86 7	10 ↓ 15 N^1	3						–	Bj λ	Bj λ	3,5	0,35	1,2	
	1973 (déc.)	1,50	98 5	5 ↓ 20 N^1	3		13				–	Bj λ	Bj λ	3,8	0,50	0,60	
	† (20,12, 73)																

- TABLEAU N° 4 -

OBSERVATION No 1

Me Fav...

Agée de cinquante et un ans (51 ans) est hospitalisée en juillet 1971 pour le bilan d'un syndrome néphrotique dont le début marqué par des oedèmes des membres inférieurs date de novembre 1970.

Dans ses antécédents on trouve; une diphtérie à l'âge de 21 ans, les oreillons à l'âge de 30 ans, une appendicectomie en 1957 (31 ans), deux grossesses normales. Dans sa famille; le père diabétique et hypertendu est décédé à 55 ans des suites d'un accident vasculaire cérébral. La mère est bien portante.

Au cours de la première hospitalisation (juillet 1971) l'examen clinique, en dehors des oedèmes, est normal. Le foie, la rate, les reins ne sont pas palpables, la tension artérielle est à 13/8 cmHg. (L'électrocardiogramme était normal).

Le syndrome néphrotique ne s'accompagne ni d'hématurie ni d'altération de la fonction rénale: azotémie 0,30g/l; créatinine sanguine 7mg/l. La protéinurie varie entre 6 à 10g/24h, elle est non sélective (c.a.d. constituée à la fois d'albumine en quantité importante, mais aussi d'alpha 1 globuline, d'alpha 2 globuline, de transferine et d'une protéine de Bence-Jones). L'ionogramme sanguin est normal. L'uricémie: 55mg/l; la calcémie 98mg/l; la phosphorémie: 30mg/l L'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale.

Le bilan hématologique apporte les éléments suivants: numération globulaire: globules rouges 4100.000/mm^3; globules blancs 8600/mm^3. La vitesse de sédimentation est très augmentée, 80 à la première heure, 108 à la deuxième heure. La ponction sternale rapporte une moelle riche

contenant 11% des plasmocytes d'allure non tumorale.

Le bilan immunologique: les réactions de latex et Waales-Rose sont négatives. Plusieurs recherches de cellules LE ont été négatives de même que les recherches d'anticorps anti-nucléaires. Le test de Combs est négatif. L'électrophorèse sanguine ne montre pas de pic anormal (protides totaux: 40g/l - albumine 18g/l). L'immunoélectrophorèse sanguine montre une diminution nette des immunoglobulines IgG et IgA sans immunoglobuline pathologique. Le complément total et ses fractions sont normales. La recherche de cryoglobuline est négative. L'immunoélectrophorèse urinaire confirme la protéinurie diffuse (non sélective) mais découvre une protéine de Bence-Jones de type Lambda. (BJ.L)

Le coeur est de volume normal sur la radio du thorax. L'urographie intra-veineuse montre des reins morphologiquement normaux, de taille normale (rein gauche 11cm/47cm; rein droit 11.2 cm/5cm alors que la hauteur de L2 est de 2,9 cm). La sécrétion est normale.

Résultat de la biopsie rénale transcutanée du 3/8/1971.

1) Le prélèvement comporte 18 glomérules altérés.

-les chambres urinaires sont libres.

-les capsules de Bowman sont normales.

-les floculus sont de volume normal.

Plus d'1/3 (d'un tiers) des floculus est occupé par une substance anhiste, siégeant dans les capillaires et le mésangium.

2) L'interstitium: il existe quelques zones d'amylose.

3) Les tubes sont normaux.

4) Plusieurs artères et artérioles ont une média épaissie et une lumière rétrécie par la substance amyloïde.

5) La thioflavine T est positive et on note au niveau des dépôts, après coloration par le rouge congo la biréfringence caractéristique de l'amylose.

Les clichés du squelette ne montrent aucun signe de lyse osseuse.

La malade sort avec un traitement associant aldactone 100mg/24h et plaquenil 3 comprimés/24h.

Deuxième hospitalisation en novembre 1972:

Cette hospitalisation est due à une pneumopathie infectieuse. Celle-ci guérit rapidement avec un traitement antibiotique mais sera suivie par un zona ophtalmique. La malade prenait alors trois comprimés de Natulan par jour depuis le mois d'avril date d'arrêt du plaquenil.

Le syndrome néphrotique est toujours aussi intense - protéinurie diffuse, 8 à 12g/24h ; hypoalbuminémie 12g/l. La fonction rénale s'est un peu dégradée - clearance de la créatinine, 54ml/minute - urée, 0.50g/l. Une anémie à 9g d'hémoglobine/100ml est apparue. Les plaquettes sont anormales - 350.000/mm^3. Le reste du bilan n'apporte rien de nouveau.

Troisième hospitalisation - juillet 73:

La fonction rénale est maintenant très altérée - clearance de la créatinine 7ml/minute - urée 1,40g/l. Le syndrome néphrotique persiste inchangé. Un purpura pétéchial et ecchymotique a été remarqué par la malade depuis plusieurs mois. L'examen clinique est par ailleurs normal.

L'anémie est sévère; 2,2 millions de globule rouges avec 7,8g d'émoglobine d'hémoglobine/100ml et 100.000 réticulocytes (par mm^2). La moelle est riche, sans plasmocytose pathologique (3%). Le bilan osseux est normal. La protéine de Bence-Jones de type lambda est toujours présente dans les urines. Le plaquenil est de nouveau prescrit à la dose de deux comprimés par jour. Le melphalan a remplacé le natulan depuis décembre 72 (2 comprimés par jour).

Dernière hospitalisation - décembre 1973.

La fonction rénale s'est encore détériorée. Le syndrome néphrotique est toujours aussi intense. La tension artérielle s'est élevée à 20/11 alors qu'elle était à 13/8 en 1971 et à 15/10 en juillet 73. Les lésions purpuriques sont plus importantes. Il existe une dyspnée permanente en partie liée à un épanchement pleural bilatéral, mais surtout à une atteinte cardiaque dont témoignent, l'augmentation de volume de l'ombre cardiaque sur le cliché du thorax sans signe d'adiastolie ni d'épanchement péricardique et les modifications récente de l'électrocardiogramme.

Cette fois, la protéine de Bence-Jones est trouvée dans le sang et dans les urines. (Bg L.)

Son taux sanguin et urinaire est faible (pas de dosage). La plasmocytose est faible, 3% faite d'élément normaux. Le bilan osseux ne montre pas d'image lacunaire.

La malade décède le 20/12/73 des suites d'une septicémie à staphylocoque doré.

L'autopsie révèle une amylose généralisée: rénale, splénique,

hépatique, cardiaque.

En résumé:

- Femme de 51 ans, sans antécédent familial connu. Pas d'affection suppurative, ou inflammatoire dans ses antécédents propres.

- AMYLOSE RENALE révélée par

- Un syndrome NEPHROTIQUE

- Protéinurie diffuse avec une protéine de Bence-Jones L.

- Diminution des immunoglobulines sériques sans gammapathie monoclonale durant les trois premières années.

- Apparition de la protéine de Bence-Jones L dans le sérum après trois années d'évolution.

- Plasmocytose médullaire toujours inférieure à 15%.
(3% - 11% - 3%)

- Aucun signe osseux de myélome.

- Inefficacité complète des traitements essayés (Natulan, Alkeran, plaquenil).

- Durée de la maladie (à partir du premier symptome) 3 années.

- Atteinte cardiaque d'apparition secondaire avec en même temps élévation progressive de la tension artérielle.

- Purpura pétéchial la dernière année.

- AMYLOSE GENERALISEE à la vérification anatomique sans signe de myélome.

. . .
. .
.

CAS N° 2 - FIN.... ♀ 66 ANS

CAS SEXE AGE	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOELLE	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE RENALE
									SANG				URINES				
		UREE (g/l)	CREATININE mg/l cl:ml/mn	PROT: HLM g/24h N <5000 >5000	(Plasma)	Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	Mobilité	Taux (g/l)	chaines Lourde	chaines Légère		IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
N°2	(1968)																
	1971 (sept)	0,60	15	40	5↓H <4500 15↓L <1000	48	15	1,12;7,13	γ	14	IgG	λ	IgG λ	↘	↘	↘	
♀	1972 (fev)	0,80	32	22	8↓H <1000 11↓L <1000	56	14	,20	γ		IgG	λ	IgG λ	-	0,88	0,29	
	1972 (sept)	1,22	88	10	5↓H <1000 10↓L <1000	26											
66ans	1973 (fev)	1,15	102	6	8↓N[1] 14		52	21		γ	11	IgG	λ	IgG λ		1,10	0,44	
	1973 (dec)	1,40	120		5↓N[1] 7	7				γ	10	IgG	λ	IgG λ				
	1974 (mai)	1,80	144	3	1↓N[1] 3	59	19			γ	10	IgG	λ	IgG λ		1,06	0,20	
	1974 † (oct)	2,40	180	2	7 N					γ			λ				

- TABLEAU N° 5 -

OBERVATION No 2

Me Fin...

Agée de 69 ans est hospitalisée en septembre 1971 pour le bilan néphrotique dont le début, marqué par des oedèmes des membres inférieurs, date de l'été 1968. Depuis cette époque, l'état général s'est altéré et un amaigrissement de dix kilogrammes a été noté. La protéinurie alors de 1,80g/24^{h} atteint maintenant 22g/24^{h}.

Pas d'antécédent familial. Dans les antécédents de la malade; une pleurésie en 1918; une pneumonie en 1925, ablation de fibrome utérin en 1946, ablation d'un kyste bénin du sein en 1964 et hématurie macroscopique en 1967 explorée à l'hôpital Tenon où la cystoscopie et l'urographie intra-veineuse étaient normales.

Lors de la première hospitalisation dans le service en octobre-novembre 1971, cette malade, asthénique, pâle, pèse 49kg pour 1^{m}58, malgré des oedèmes volumineux des membres inférieurs. Il n'y a pas de purpura. Le foie et la rate sont de volume normal. La tension artérielle est à 11/8. L'examen cardiaque est normal ainsi que l'examen neurologique.

Le syndrome néphrotique, 5 à 15g de protéinurie par 24^{h} s'accompagne d'une fonction rénale modérément altérée; (urée 0,60g/l; clearance de la créatinine 40ml/minute) sans hématurie (hématies/minute $<$1000) sans cylindres urinaire. Les protides totaux sont effondrés; 48g/l - l'albumine plasmatique est à 15g/l - la cholestérolémie égale 5,50g/l. Le ionogramme sanguin est normal.

Le bilan hématologique apporte les éléments suivants: globules rouges 3,250 millions; plaquettes 550.000; moelle riche (ponction

sternale) avec 18% de plasmocytes sans anomalies de la maturation. Vitesse de sédimentation (110-120)

L'électrophorèse sanguine révèle un pic anormal dans la région des gamma-globulines. Son taux est de 14g/l.

L'immunoélectrophorèse sanguine et urinaire identifie la gammapathie monoclonale: il s'agit d'une immunoglobuline IgG de type lambda. La protéinurie est de type non sélectif. Les autres immunoglobulines sériques sont diminuées.

L'hyperglycémie provoquée est normale. Calcémie est phosporémie sont normales. L'urographie intra-veineuse montre des reins de petite taille: rein droit - hauteur 9,5cm; largeur 4,3 cm; rein gauche - hauteur 9,6cm; largeur 4cm; la hauteur de la vertèbre L2 est de 2,5 cm. La sécrétion est précoce et symétrique.

Il n'y a pas d'anomalies osseuses sur les clichés radiologiques du squelette.

La biopsie rénale chirurgicale trouve une amylose rénale massive. (Prof. Bariety) :

Quatorze glomérules: deux sont transformés en pain à cacheter. Les 12 autres ont dans leur floculus des plages multiples d'un matériel anhiste faiblement chromophile.

Les artères ont d'énormes dépôts d'une substance anhiste analogue à celle rencontrée dans les glomérules. Cette substance prédomine très largement sur la média et l'adventice.

Beaucoup de tubes sont en voie d'atrophie.

Le tissu interstitiel est le siège d'une sclérose discrète, dispersée, infiltrée de quelques cellules mononuclées.

Le violet de Paris montre que le matériel anhiste élargissant les parois artérielles est nettement métachromatique. En revanche, celui qui occupe les flocules l'est moins. **Conclusion: Amylose rénale.**

L'évolution ultérieure (voir tableau (cas n° 2) aboutira à la mort en octobre 1974 **au** terme d'une maladie qui aura duré six années. Elle aura été marquée par:

1) Une altération progressive de la fonction rénale; la clearance de la créatinine chute à 6ml/min. en 1973 alors que le syndrome néphrotique persistera toujours intense presque jusqu'à la fin.

2) L'aggravation de l'anémie qui nécessitera plusieurs transfusions sanguines.

3) La diminution de la plasmocytose médullaire - 18% en 1971, 26% en 1972, 7% en décembre 1973 - modification à l'origine de laquelle le traitement (Alkeran) a peut être joué un rôle.

4) La persistance de la gammapathie monoclonale sérique et urinaire - IgG de type lambda à un taux stable (moyenne: 10g/l) et de la diminution des autres immunoglobulines normales.

5) L'apparition d'une hypotension orthostatique très importante en février 1972. Ce trouble qui semblait être en rapport avec une hypovolémie confirmée par les mesures isotopsiques (hématies marquées au chrome 51) n'a été que peu influencé par les transfusions sanguines et

a persisté jusqu'à la fin. Comme il existait également une diminution franche de la plupart des réflexes ostéotendineux des membres inférieurs, l'existence d'une neuropathie végétative amyloïde responsable n'est peut-être pas impossible. (voir commentaires chapitre IV)

6) L'apparation d'une déminéralisation osseuse diffuse dès l'automne 1972. Mais il n'y a jamais eu de lacunes osseuses ni de fractures tout au long de cette évolution et l'autopsie n'a pas montré d'infiltration plasmycytaire des os.

L'autopsie a trouvé une AMYLOSE GENERALISEE (voir tableau), notamment cardiaque, rénale, hépatique, splénique, médullaire, surrénalienne, thyroïdienne.

En résumé:

- Femme de 69 ans sans antécédent d'affection suppurative ou inflammatoire prolongée.

- Pas d'antécédent familial.

- AMYLOSE RENALE ayant été révélée par un syndrome néphrotique avec oedèmes des membres inférieurs (la biopsie rectale a été négative).

- Gammapathie monoclonale sérique et urinaire: IgG lambda de taux modéré, stable tout au long de l'évolution mais avec une diminution des autres immunoglobuline IgA et IgM.

- Plasmocytose élevée (18% et 26%) d'allure non tumorale.

- Aucune lésion osseuse ostéolytique, mais apparition rapide (3 ans) d'une déminéralisation importante et généralisée.

- Hypotension orthostatique invalidante dont la nature est restée

imprécise.

- Décès au terme d'une évolution de 6 années dans un tableau d'insuffisance rénale terminale.

- Inefficacité du melphalan sur la gammapathie monoclonale sérique et urinaire ainsi que sur la fonction rénale. Mais la diminution de la plasmocytose constatée dans les deux dernières années ne pourrait avoir été influencée par ce traitement.

- AMYLOSE GENERALISEE à l'autopsie. Sans aucun signe de myélome.

. . .
. .
.

CAS N° 3 - LISS... 63 ANS

CAS SEXE AGE	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOELLE (Plasma)	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE RECTALE
		URÉE (g/l)	CREATININE mg/l l:ml/mn	PROT: HLM g/24h N < 5000 > 5000		Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	SANG Mobilité	Taux (g/l)	chaines Lourde	chaines Légère	URINES	IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
N° 3	1971 (oed.MI)																
	1972 (mai)	0,50	12 100	9 N^1	3		15		β2			Bj λ	Bjλ	3	0,55	0,23	
M	1972 (oct)	0,40	14 56	5 N^1	2				β2			Bj λ	Bjλ	3	0,45	0,25	
63	1973 (janv)	0,80	16,5 50	2 ↓ 5 N^1		40	23	3,9,2,3	β2			Bj λ	Bj λ	2,5	0,76	0,20	
	1973 (oct)	0,70	17 45	4 N^1	3	44	24	2,8,7,3	β2			Bj λ	Bj λ	3,6	0,63	0,25	
	† (26,1, 75)																

- TABLEAU N° 6 -

OBSERVATION No 3

Mr Lis...

Agent en retraite de la SNCF, agé de 64 ans est hospitalisé en juin 1972 pour le bilan d'une protéinurie d'oedèmes des membres inférieurs. Il a subi une résection endoscopique de la prostate en mai 72. L'examen histologique de la pièce n'a montré aucun signe de malignité. A cette occasion le bilan réalisé a montré une fonction rénale normale: urée 0,30g/l, clearence de la créatinine 124ml/mm. Mais une protéinurie de plus d'un gramme par 24^h;et une vitesse de sédimentation à 78/74.

Dans ses antécédents, il faut signaler des bronchites hivernales depuis l'âge de 45 ans. Aucun antécédent familial.

Le début de la maladie remonte à l'année 1971 et a été marqué par l'apparition d'un oedème des membres inférieurs d'abord unilatéral droit puis rapidement bilatéral. Lors de cette première hospitalisation (juin-juillet 1972) le diagnostic se trouve confirmé: oedème bilatéral des membres inférieurs, protéinurie de plus de $5g/24^h$ avec albunime plasmatique à 15g/l. L'examen clinique est par ailleurs normal. Ni hépathomégalie, ni splénomégalie. Les reins ne sont pas palpables. Le malade se plaint de douleurs en éclairs dans les jambes. Les réflexes ostéotendineux achilliens sont faibles mais symétriques. La tension artérielle est à 10/6.

La fonction rénale est normale. Il n'y a pas d'anémie, ni de plasmocytose à la ponction sternale. L'hyperglycémie provoquée est normale. L'ionogramme sanguin est normal. Calcémie et phosphorémie sont normales. Le bilan radiologique osseux ne montre aucune image

ostéolytique. L'urographie intraveineuse révèle une discrète dilatation de l'uretère gauche. La taille des reins excède la hauteur de quatre vertèbres. A l'électrocardiogramme il existe un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré et un axe de QRS à -40°. Le ventricule gauche est augmenté de volume sur le cliché du thorax de face.

La protéinurie est de type non sélective. Les immunoélectrophorèses sériques et urinaires découvrent une protéine de Bence-Jones Lambda migrant dans la zone des β2 globuline à l'électrophorèse. Les autres immunoglobulines sont diminuées.

Biopsie rectale: (24 juillet 1972)

Large fragment de muqueuse et de sous-muqueuse rectale. Cette dernière présente d'assez nombreux vaisseaux montrant dès les colorations usuelles l'existence de parois manifestement épaissies et présentant de petites mottes légèrement acidophile d'une substance amorphe. Cette substance présente après thioflavine T et en lumière ultra-violet une fluorescence gris verdâtre caractéristique de l'amylose.

La biopsie rectale permet d'affirmer l'amylose. Un traitement par alkeran à la dose de 2c/jour est entrepris en juillet 72.

Evolution: bilan lors des hospitalisation ultérieures

En octobre 1972:

Les oedèmes ont disparu. La fonction rénale commence à s'altérer (clearance de la créatinine 58ml/mn) La gammapathie monoclonale est toujours présente, sans changement, dans le sang et les

urines.

En janvier 1973:

Le poids est stable, 53kg, mais il existe des oedèmes des membres inférieurs. La tension artérielle est inchangée; 10/6 de même que l'électrocardiogramme. Le syndrome néphrotique persiste; la fonction rénale se détériore lentement. Le tableau neurologique est enrichi. Les réflexes rotuliens et achilliens sont abolis des deux côtés. Il existe une hypoesthésie à tous les modes prédominants au 1/3 inférieur et une atteinte de la force musculaire touchant surtout la loge antéro-externe aux membres inférieurs. Aux membres supérieurs sont apparus des douleurs dans la paume et un déficit évoquant un syndrome du canal carpien au début.

Le bilan radiologique osseux est normal.

La gammapathie monoclonale sanguine et urinaire est inchangée. La recherche de cryoglobuline est négative.

L'alkeran est arrêté et remplacé par le plaquenil à la dose de 3 comprimés/jour.

En septembre-octobre 1973:

Nouveau bilan entrainé par la réapparition d'oedèmes des membres inférieurs et la dégradation de l'état général. La tension artérielle est stable 10/7. La cardiomégalie s'est accentuée, une dyspnée est apparue à l'effort. L'électrocardiogramme montre un microvoltage dans les dérivations frontales; PR 24/100; bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré; $\widehat{AQRS}$ -90°; hémobloc antérieur gauche (HBAG): durée de QRS 0,09 sec.

La fonction rénale est stable depuis le dernier bilan (urée, 0,70g/l). La protéinurie persiste, autours de 4 à 5g/jour toujours de type non sélective. Il existe une anémie modérée - 10g (hémoglobine) sans érythroblastopénie, sans hémolyse. La moelle reste normale (Plasmocytose 3%). Les radios du squelette ne montrent aucune image ostéolytique, aucune fracture. La protéine de Bence-Jones est toujours présente dans le sang et l'urine.

L'électromyogramme confirme l'atteinte neurogène périphérique touchant la loge antéro-externe des deux membres inférieurs. La vitesse de conduction nerveuse est à la limite inférieure de la normale (40m/seconde).

Le malade est mort le 26/1/75 dans un tableau d'insuffisance rénale terminale, à son domicile. L'autopsie n'a pu être faite.

-

En conclusion: (cas n°3)

- Homme de 64 ans sans antécédent personnel ni familial.

- AMYLOSE RENALE

-révélée par des oedèmes des membres inférieurs en juillet 1972.

-diagnostiqué en juillet 1973 en présence d'un syndrome néphrotique pure sans hypertension artérielle, sans hématurie et sans altération de la fonction rénale.

-à la biopsie rénale: amylose (++).

- Cardiomégalie modérée avec bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré et hémibloc antérieur gauche.

- Plasmocytose médullaire normale tout au long de l'évolution.

- Gammapathie monoclonale à protéine de Bence-Jones Lambda (taux faible) dans le sang et les urines avec diminution importante des autres immunoglobulines tout au long de l'évolution.

- Aucun signe osseux évocateur de myélome.

- Décèdé à son domicile des suites de l'insuffisance rénale.

- Inefficacité des traitements entrepris: alkeran 2mg/24^{h} pendant six mois - remplacé par plaquenil, 3 comprimés/24^{h} pendant 12 mois.

. . .
. .
.

CAS N° 4 - PINS.... 47 ANS

CAS SEXE AGE	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOELLE	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE
									SANG				URINES				
		URÉE (g/l)	CREATININE mg/l µl/ml/mn	PROT: HLM g/24h N < 5000 5000	(Plasmocytes)	Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	Mobilité	Taux (g/l)	chaines Lourde	chaines légère		IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
	1972 juin protéinurie																
N° 4	1972 (juil)	0,40	9 132	5 ↓ 8 N[1]	1	57	24	3,9,11,10	γ	faible	IgG	λ	-		2,10	0,80	PONCTION BIOPSIE RENALE +
M	1973 (avril)	0,45	18,5 66	7 ↓ 10 N[1]	2	48	20	1,11,9,11	γ	5	IgG	λ	IgG λ	-	≃	≃	
47ans	1974 (avril)	1,40	90 7,5	9 N[1]		51	22	2,9,8,10	γ	3	IgG	λ	-		=N[1]	=N[1]	
	1974 (Nov.)	1,25	100 8	9 ↓ 17 N[1]	2	51	25	2,8,8,8									

- TABLEAU N° 7 -

OBSERVATION No 4

Mr Pin...

Agent de la SNCF, âgé de 47 ans est hospitalisé en juillet 1972 pour le bilan d'une protéinurie (9g/24^{h}) découverte lors d'un examen systématique le mois précédent.

Il n'a pas d'antécédent personnel notable. Sa mère est morte à 73 ans d'urémie. La cause n'en est pa connue. Son père, âgé de 83 ans est bien portant.

Au cours de cette première hospitalisation (juillet 72) le diagnostic de syndrome néphrotique est confirmé (protéinurie entre 6 et 9g/24^{h}; albumine plasmatique à 24g/l). Il n'y a ni oedème, ni hématurie, ni leucocyturie. La tension artérielle est à 13/8. La fonction rénale est normale (urée 0,40g/l; créatinine sanguine 9mg/l; clearance de la créatinine 132ml/min.; l'urogramme sanguin est normal; calcémie et phosphorémie sont normales. L'examen clinique est entièrement normal. Le bilan hématologique est normal; la ponction sternale montre 10% de plasmocytes. La biopsie médullaire révèle une moelle riche sans infiltrat plasmocytaire.

Le complément total est normal (100%). Les réactions de latex, Waaler-Rose sont négatives. La recherche de cellules LE et le dosage de facteurs antinucléaires sont négatifs. Il n'y a aucune anomalie sur les clichés de tout le squelette.

Urographie intra veineuse (le 2/8/1972)

- Sécrétion précoce et symétrique.

- Morphologie pyélo-calicielle normale.

- La hauteur de la vertèbre L2 est 2,9cm; la hauteur du rein droit:13,2cm; la hauteur du rein gauche:13,5cm; la largeur du rein droit 5,3cm; la largeur du rein gauche 5,2cm.

L'électrophorèse des protides sériques révèle l'existence d'un pic anormal dans la zone des gamma globulines. L'immunoélectrophorèse sanguine identifie la gammapathie monoclonale. Il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale IgG de type lambda. Son taux est modéré d'environ 5g/l. L'immunoélectrophorèse urinaire n'a pas permis de trouver la gammapathie monoclonale sérique. (Les urines n'ont été que faiblement concentrées).

La biopsie rénale à l'aiguille a ramené 24 glomérules altérés et un pain à cacheter.

Résultat de la biopsie rénale transcutanée:

-24 glomérules altérés et un pain à cacheter.

-les chambre urinaires sont libres.

-les capsules de Bowman sont normales.

-les floculus ne sont pas augmentés de volume.

La lésion majeure est constituée par des dépôts anhistes, achroniques, faits de petites mottes siégeant dans le capillaire et le mésangium où ils estompent les noyaux. Environ le tiers des floculus est envahi par ces dépôts.

-Dans l'interstitium, ouelques zones d'amylose.

-Les tubes sont normaux, sans hématies, ni cylindre.

-Plusieurs artères et artérioles ont une média épaissie et

lumière rétrécie par la substance amyloïde.

La thioflavine T est négative mais le diagnostic d'amylose est confirmé par les colorations du violet de Paris et du rouge congo. En lumière polarisée, l'aspect biréfringent de l'amylose est observé dans les floculus, les artères, l'interstitium.

En immuno-histochimie, il n'a pas été obtenu de fixation avec les divers immuns-serums.

L'évolution a été marquée par une dégradation progressive de la fonction rénale. La clearance de la créatinine est passée de 132ml/mm (juillet 1972) à 9ml/mm en octobre 1974. Le syndrome néphrotique est resté relativement stable jusqu'en octobre 1974. A cette date une protéinurie maximum, non sélective, de 17,5g/24^{h} a été notée accompagnée d'oedèmes des membres inférieurs. La gammapathie monoclonale sérique, IgG Lambda, est restée à un taux faible de 3 à 5g/l. Les autres immunoglobulines du serum, en dehors des IgG, abaissées comme dant tout syndrome néphrotique ont toujours été trouvées à un taux normal.

Les bilans radiologiques répétés n'ont jamais révélé de lésions osseuses évocatrices d'un myélome. L'anémie (10g Hb)apparue secondairement, peut être rattachée à l'insuffisance rénale chronique. La tension artérielle, normale au début 13/8 est restée stable. 15/8 lors du dernier contrôle en octobre 1974.

L'hématurie microscopique n'a jamais dépassé 3000 hématies/min. Une fois, seulement, en mai 1973, la gammapathie monoclonale IgG Lambda a pu être identifiée dans les urines (concentrées 30 fois), à un taux très faible. Le traitement, melphalan entrepris en juillet 72 a été

poursuivi à la dose de 2 à 3mg/24^{h} jusqu'en avril 1974.

Conclusion:

- AMYLOSE RENALE PRIMITIVE

- Syndrome néphrotique révélateur.

- Gammapathie monoclonale sérique et urinaire de même type: IgG Lambda dont le taux, faible (5g/l), est resté stable.

- Taux normal des immunoglobulines normales IgA et IgM.

- Persistance du syndrome néphrotique malgré l'apparition d'une insuffisance rénale sévère.

- La plasmocytose a toujours été inférieure à 5%.

- Absence de signes radiologiques osseux évocateurs de myélome.

- Inefficacité complète du melphalan.

- Le malade a été revu en décembre 1974 avec une insuffisance rénale très avancée (clearance de la créatinine 9ml avec une créatinine sanguine de 100mg/l). A cette date, décembre 1974, la maladie dont le début remonte à juin 1972 avec l'apparition des oedèmes des membres inférieurs évoluait depuis 30 mois.

. . .
. .
.

CAS N° 5 - QUI..... 62 ANS

CAS SEXE AGE	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOELLE (Plasma)	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE
									SANG				URINES				
		URÉE (g/l)	CREATININE mg/l ml/mn	PROT; HLM g/24h N <5000 >5000		Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	Mobilité	Taux (g/l)	chaines Lourde	chaines Légère		IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
N° 5	1968 (purpura)																
	1971 (octob)	0,66	22 24	5 N^1		58	26	3,7,8,14	—	—	—	—	—	12	4,9	0,7	
M	1972 (janv.)	0,90	24 23	3 N^1							—	—	—				AUTOPSIE ++++
	(30,1,72) †																
62ans																	

- TABLEAU N° 8 -

OBSERVATION No 5

Mr Qui...

Agé de 65 ans est hospitalisé dans le service en octobre 1971 pour le bilan d'un syndrome néphrotique découvert le mois précédent.

Mais le début de la madie est plus ancien. Depuis trois ans existe un purpura pétéchial et ecchymotique sur le visage et les zones siègent de micro-traumatismes. Le malade a été hospitalisé en juin 1971 dans le service d'hématologie du professeur Dreyfus (Henri-Mondor-Greteil) où aucune étiologie n'a pu être découverte. Depuis 1970, son état général s'est altéré. A cette époque plusieurs examens ont été pratiqués: lavement baryté - normal; transit oeso-gastro-duodénal - normal: radios pulmonaires - calcifications séquellaires des sommets - (tuberculose ancienne); urographie intra-veineuse - normale; la fonction rénale était normale - urée 0,30 g/l et il n'avait pas été noté de protéinurie. Un adénome prostatique dont la bénignité est attestée par l'histologie a été opéré en octobre 1970.

Antécédents:

Aucun antécédent familial. Tuberlose pulmonaire à l'âge de 26 ans, non traitée. Fracture traumatique du tibia en 1968.

Lors de la première hospitalisation (octobre-novembre 1971) dans le service, ont été notés:

- un purpura pétéchial et ecchymotique sur le visage mais également sur la muqueuse buccale. Cet homme de $1^{m}71$ pèse 63kg malgré des oedèmes volumineux des membres inférieurs. Le coeur est régulier, sans anomalie à l'auscultation. La tension artérielle est à 13/8. Il existe

une hépatomégalie, ferme, homogène ne s'accompagnant ni de circulation veineuse collatérale ni d'ascite. La rate n'est pas palpable. Les aires ganglionnaires sont libres.

L'examen neurologique est normal. Il n'y a pas de macroglossie. Il existe une dysphonie d'apparition récente.

Le bilan apporte les éléments suivants:

-Syndrôme néphrotique modéré avec une protéinurie autour de 4g/24^{h}, sans hématurie microscopique, avec une hypoalbuminurie à 30g/l et des protides totaux à 55g/l. Cette protéinurie est "non sélective".

-La fonction rénale est peu perturbée. Urée 0,60g/l. Créatinine sanguine 22mg/l avec une clearance à 24ml/minute. Uricémie 70mg/l. Calcémie 92mg/l. L'ionogramme sanguin est normal.

-Le bilan hématologique est sensiblement normal. Globules rouges 412 million/mm^{3}. Hémoglobine 11g/l. Plaquettes 200,000/mm^{3}. Fonctions plaquettaires normales. Vitesse de sédimentation 18 - le heure; 32, 2e heure. Le purpura reste inexpliqué pour les hématologues.

-Le bilan immunologique: l'immunoélectrophorèse sanguine montre une augmentation discrète des immunoglobulines IgA sans immunoglobuline pathologique. La β 1 C globuline est abaissée à 74mg/100ml. Le complément total est normal: 87%. Latex et Waales-Rose sont négatifs. Facteurs anti-nucléaires négatifs.

-La fonction hépatique est perturbée. La pente de la BSP= 0,079, (normal: 0,145 $\pm$ 0,035). Les phosphatases alcalines: 40u. La scintigraphie hépatique est normale.

-Les radios du squelette sont normales.

-L'urographie intra-veineuse (1971):

-sécrétion précoce des deux côtés.

-morphologie pyélo-calicielle normale.

-uretères fins.

-rein droit - hauteur: 11,8cm; largeur: 4,8cm.

-rein gauche - hauteur 73cm; largeur: 5 cm.

(soit une hauteur rénale inférieure à 4 fois la hauteur de la vertèbre L2, 4cm)

-A l'électrocardiogramme

-le cliché pulmonaire est normal (hormis les calcifications des deux sommets).

-Il n'y a pas de cardiomégalie.

Le syndrome néphrotique, pur, sans hypertension artérielle reste, comme le purpura plus ancien, d'origine indéterminée. La biopsie rénale n'a pas été faite en raison du purpura.

Lors de la deuxième hospitalisation en janvier 72:

On trouve: une fonction rénale peu changée avec la persistance d'une protéinurie à $3g/24^{h}$. La recherche d'une cryoglobuline reste négative. Il n'y a toujours pas d'immunoglobuline pathologique dans le sang et dans les urines.

Le bilan osseux radiologique est normal. Le malade décède brutalement le 20-1-72.

L'autopsie trouve une AMYLOSE DIFFUSE instamment, rénale, cardiaque, hépatique, splénique, surrénalienne.

En conclusion: (cas n° 5)

- Homme de 65 ans sans antécédent familial connu, sans antécédent d'affection suppurative, inflammatoire prolongée.

- AMYLOSE GENERALISEE notamment vasculaire, cardiaque et rénale (autopsie).

- Début par un purpura en 1968.

- Apparition en 1971 d'un syndrome néphrotique pur, sans hypertension artérielle, sans hématurie avec une protéinurie non sélective.

- Cardiomégalie avec trouble de la conduction intra-ventriculaire.

- Hépatomégalie d'apparition secondaire.

- Absence de plasmocytose médullaire et de gammapathie monoclonale sérique et urinaire tout au long de l'évolution.

- Insuffisance rénale modérée.

- Aucune anomalie osseuse.

- Décès dans un tableau de collapsus avec oedème pulmonaire quatre années et demi après l'apparition du premier symptome.
La cause de cette mort brutale n'a pu être découverte à l'autopsie. Mais l'importance de la cardiopathie amyloïde de même que l'infiltration amyloïde des surrénales sont à souligner).

. . .
. .
.

CAS N° 6 - WIN..... 50 ANS

CAS	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOELLS (Plasma)	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE
									SANG				URINES				
		UREE (g/l)	CREATININE mg/l	PROTEINES g/24h		Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	Mobilité	Taux (g/l)	chaines Lourde	chaines Légère		IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
N°6	Oedème¥ des Memb Inf. (1972)	0,50		+++													
M	1973 (janv)	0,60		18 N[1]	1	53	22							3,5	0,70	0,50	
	1973 (mars)		45 26	16 ↓ H=12000 30 L< 5000	23	44	20	3,9,10,2	α 2		—	Bj λ	Bj λ	2,2	0,45	0,17	AUTOPSIE + + +
50ans																	

¥ Oedème des Membres Inférieurs

- TABLEAU N° 9 -

OBSERVATION No 6

Mr Win...

Agé de 50 ans, est hospitalisé en février 1973 pour le bilan d'un syndrome néphrotique dont le début, marqué par des oedèmes des membres inférieurs, remonte au mois d'août 1972.

Il n'y a pas d'antécédent pathologique familial. Il s'agit d'un sujet allemand atteint de bronchite chronique avec expectoration matinale depuis au moins dix ans. Il travaille dans une usine mais n'est pas exposé à des produits toxiques.

Les premiers signes fonctionnels datent du mois d'août 1972 durant lequel le malade constate l'apparition d'oedèmes des membres inférieurs.

Au mois de novembre 1972 il est hospitalisé à Orléans, il n'y a pas d'altération de l'état général. Les oedèmes sont importants atteignant les lombes et les paupières. L'examen cardio-vasculaire montre: une tension artérielle à 12/7, des bruits du coeur réguliers, une cardiomégalie modérée avec un microvoltage à l'électrocardiogramme et un T négatif de V1 à V5. Le foie et la rate sont de taille normale. La numération globulaire est normale (4150.000 globules rouges, 10,000 globules blancs. La vitesse de sédimentation est à 90 à la le heure. Le cholestérol: 3,58g/l. Les lipides totaux 14g/l. La protéinurie a été notée quatre croix au papier, mais n'a pas été dosée. Le régime désodé et les diurétiques entrainent une amélioration.

En janvier 1973, il est de nouveau hospitalisé à Orléans. Les oedèmes sont réapparus. Un enrouement et des fourmillements dans les

extrémités des doigts ont été constatés par le malade depuis quelques semaines.

A l'examen, il existe une hépatomégalie, sans reflux hépato-jugulaire, ferme, homogène, mesurant 16cm sur la ligne mamelonnaire. La rate est palpable. La protéinurie atteint 18g/24^{h}. La vitesse de sédimentation est à 114 à la première heure et à 125 à la deuxième heure. Il y a 4,250 millions de globules rouges. La moelle est riche, sans aucune anomalie. La plasmocytose égale 1%.

Le syndrome néphrotique entraine son hospitalisation dans le service au mois de mars 1973. L'examen clinique, en plus des constatations signalées ci-dessus trouve une muqueuse buccale pâle et emâtée et une macroglossie. Il n'y a pas d'ictère, ni de purpura. Il existe une protéinurie massive: 16 à 30g/24^{h}. Les protides totaux sont à 44g/l. L'albumine plasmatique à 20g/l. L'électrophorèse montre un pic anormal dans la zone des α 2 globulines. L'immunoélectrophorèse sanguine et urinaire identifie cette gammapathie monoclonale. Il s'agit d'une protéine de Bence-Jones de type lambda. Son taux est modéré mais les autres immunoglobulines normales sont abaissées de façon importante. Il n'y a pas de cryoglobuline. La protéine de Bence-Jones urinaire n'est pas thermosoluble. La recherche d'l cryoglobuline a été négative. La fonction rénale est perturbée: urée, 0,75g/l; clearance de la créatinine 26ml/minute; hématurie 10,000 hématies/min.; l'ionogramme sanguin est normal. Calcémie et phosporémie sont normales. La plasmocytose atteint 23% le 21-2-73 à la ponction sternale; 26% le 23-2-73 à la ponction de la crête iliaque. L'immunofluorescence des plasmocytes montre une positivité au 1/40^{e} avec l'antiserum anti-chaîne légère lambda.

Les réactions de latex et de Waaler-Rose sont négatives. L'hyperglycémie provoquée par voie orale est normale. Les radios du crâne et de tout le squelette ne découvrent aucune lésion ostéolytique ou décalcifiante évocatrice d'un myélome.

L'urographie intra-veineuse faite le 21-2-73 apporte les éléments suivants: retard de sécrétion symétrique; les ombres rénales sont globalement augmentées de volume de façon bilatérale avec des contours rénaux normaux ainsi que des cavités pyéliques normales (cf.: tableau No 9).

Le bilan hépatique est perturbé: taux de prothrombine 56% avec un facteur X à 31% (voir commentaires).

La BSP est retenue à 30% après 15 minutes; 15% après 45 minutes. Les phosphatoses alcalines sont augmentées: 60 ui - (N^e 15-45)

Le 9 mars 1973 apparaît une oligurie. La fonction rénale s'altère rapidement. Le malade meurt le 16 mars 1973 dans un tableau d'oligo-anurie et de collapsus.

L'autopsie trouve une amylose très diffuse notamment rénale, cardiaque, hépato-splénique, linguale, surrénalienne.

En conclusion: (cas n° 6)

- Homme de 50 ans sans autre antécédent qu'une bronchite chronique.

- AMYLOSE GENERALISEE révélée par un syndrome néphrotique majeur.

- Plasmocytose à 23%, 26% avec une positivité au 1/40^{e} avec l'anti-serum anti-chaîne légère lambda.

- Aucune anomalie osseuse évocatrice d'un myélome.

- Gammapathie monoclonale sérique et urinaire de taux modéré, de type Bence-Jones Lambda s'accompagnant d'une diminution importante des autres immunoglobulines.

- Décès, au terme d'une évolution de 15 mois dans un tableau d'oligo-anurie et de collapsus.

- Amylose massivement généralisée à l'autopsie sans signe de myélome.

. . .
. .
.

- CAS N° 7 - F..... 69 ANS -

CAS SEXE AGE	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOELLE (Plasmo)	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE
									SANG				URINES				
		URÉE (g/l)	CREATININE mg/l l:ml/mn	PROT: HLM g/24h N < 5000 > 5000		Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	Mobilité	Taux (g/l)	chaines Lourde	chaines Légère		IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
N°7	(1971) (oct)																
	(diarrhée et oed. MI)																
F	1971 (nov)	0,40	14 100	6 ↓ 12 N[1]	? —	39	14	2,12,5,6			?	?	?	8	2,8	0,74	RENALE ET CHIRURGICALE ET CANCER DU REIN +
	† (jan 72)																
69ans																	

- TABLEAU N° 10 -

OBSERVATION No 7

Me Lea...

Agée de 69 ans est hospitalisée en novembre 1971 pour le bilan d'un syndrome néphrotique découvert au décours d'une cholécystectomie effectuée le 5 septembre 1971.

Antécédents personnels:

-hystérectomie substotale en 1925.

-maladie de Paget découverte en 1960.

-une hypertension artérielle à 20/13 en 1968.

Antécédents familiaux:

-la mère de cette malade était hypertendue et serait norte "d'urémie".

L'examen clinique montre des oedèmes très volumineux des membres inférieurs. Il n'y a pas d'épanchement des séreuses. L'auscultation cardiaque révèle un souffle mésosystolique de faible intensité, localisé, mésocardiaque. Le foie et la rate ne sont pas palpables. Il n'y a pas de tumeur lombaire.

L'état général est bon malgré une diarrhée faite de plusieurs selles (6 à 10) 24^{h} datant du début du mois d'octobre 1971 et malgré un syndrome néphrotique important remontant à la même époque.

Le syndrome néphrotique est pur , fait d'une protéinurie diffuse, non sélective, sans hématurie. La tension artérielle est à 12/7. La protéinurie, variable d'un jour à l'autre, oscille entre 6 à $12g/24^{h}$. La fonction rénale est intacte; urée 0,30g/l; créatinine sanguine 11mg/l;

clearance de la créatinine 110 ml/minute. L'ionogramme sanguin est normal. Les protides totaux sont effondrés: 39g/l avec une hypoalbuminémie à 14g/l.

La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose . 12300 GB avec 68% de polynicléaires et 4,250 millions de globules rouges. Les plaquettes sont normales 230.000; l'hémglobine 11,4g/100ml. La vitesse de sédimentation est accélérée: 120 à la 1e heure; 134 à la 2e heure.

Les immunoglobulines IgA et IgM sont normales. La recherche de cryoglobuline et de cryofibrinogène est négative. Il n'y a pas eu de bilan osseux ni de ponction sternale.

L'urographie intra-veineuse trouve une tumeur du pôle supérieur du rein droit qui entraine le passage de la malade en urologie où après cavographie et opacifications sélectives de veines rénales D et G, une néphrectomie droite élargie est entreprise le 6 décembre 1971.

Les suites opératoires seront compliquées le 12 décembre 1974 d'une occlusion intestinale par volvulus spontané du grêle. Aucune bride n'a été trouvée lors de l'intervention qui a consisté en une résection segmentaire suivie d'anastomose termino-terminale.

Plusieurs embolies pulmonaires et une détérioration rapide de la fonction rénale entraineront la mort le 14-1-72.

L'histologie de la tumeur rénale a trouvé un carcinome à cellules claires. L'examen du parenchyme rénal non tumoral a découvert une amylose:

Il y a 17 glomérules sur la préparation. Certains ont un discrte épaississement de la capsule de Bowmann. Il n'y a pas de proli-

fération cellulaire, ni d'hématies. La plupart des glomérules sont occupés par un matériel anhiste refoulant les capillaires en périphérie. Cette substance est P.A.S. négative et achromique au Masson. Les parois sont légèrement tortueuses.

Dans de nombreux tubes distaux il existe des cylindres très positifs au P.A.S. Pas d'hématies.

Les artères et les artérioles sont normales.

La tioflavine T est positive. Le matériel anhiste glomérulaire est faiblement positif au violet de Paris.

En immunohistochimie, on a noté une fixation très nette du sérum anti-β1C sur les dépôts d'un glomérule et dans les artérioles où elle se dispose en grains.

L'autopsie n'a pu être faite.

En résumé: (cas n° 7)

- Femme de 69 ans.
- Cancer à cellules claires du rein droit.
- Syndrome néphrotique et diarrhéique révélateur.
- AMYLOSE RENALE.
- Décès un mois après une néphrectomie droite élargie compliquée d'occlusion intestinale et d'embolies pulmonaires.
- Pas d'anomalie des immunoglobulines.

. . .
. .
.

CAS N° 8 MIT..... 51 ANS

CAS SEXE AGE	DATES (1er SIGNE) ET BILANS	FONCTION - RENALE			MOF LS (Plasma)	ELECTROPHORESE SANG			GAMMAPATHIE MONOCLONALE					(g/l) IMMUNOGLOBULINES sériques-normales			BIOPSIE AMYLOSE
		URÉE (g/l)	CREATININE mg/l µl:ml/mn	PROT: HLM g/24h N < 5000 > 5000		Protides (g/l) totaux	Albumine (g/l)	α1 α2 β γ	SANG Mobilité	SANG Taux (g/l)	SANG chaines Lourde	SANG chaines Légère	URINES	IgG N= 12,5 ±2,3	IgA N= =2,1 ±0,1	IgM N= 1,2 ±0,3	
♂																	
N°8	1973 (octobre)	1,50	60 12	2 ↓ N[1] 7		70	32	3,8,4,23		7	IgG	λ	IgG λ	—	3	0,3	
M	1974 (janv)	1,70	65 8	2													PAS D'AUTOPSIE ?
51 ans				(hématurie macro)													
	† (11,5 74)																

- TABLEAU N° 11 -

millions de globules rouges, 6000 globules blancs 230.000 plaquettes/mm^3, 51000 réticulocytes/mm^3. Le fer sérique est abaissé 0,30mg/l de type inflammatoire. Temps de saignement et de coagulation sont normaux. Le fibrinogène est très augmenté 9,2g/l. Le temps de quick est normal 89%.

La radio du thorax révèle d'une part une cardiomégalie modérée avec gros ventricule gauche et d'autre part deux opacités pulmonaires sous-claviculaires droite et lobaire inférieure droite (d'origine tuberculeuse, voir plus loin). Le bilan hépatique est entièrement normal. La scintigraphie hépatique montre une hypertrophie modérée sans lacune de fixation.

L'électrocardiogramme: bloc de branche droit, T négatif en D2-D3 et AVF.

Les clichés du squelette ne mentrent pas d'image ostéolytique.

L'immunoélectrophorèse sanguine trouve une gammapathie monoclonale IgG lambda avec diminution des IgG et des IgM. La recherche de cryoglobuline est négative.

L'immunoélectrophorèse urinaire montre une protéinurie diffuse (non sélective) avec l'IgG λ monoclonale.

La biopsie rectale à la recherche d'amylose est négative.

La fixation rénale du mercure 197 est très diminuée - à gauche 24% de la normale - à droite 56% de la normale.

Les recherches du Bk s'avèrent positives au bout de trois semaines (culture sur Lowenstein).

Le malade quitte le service fin novembre avec un traitement anti-tuberculeux (Rimifon 450mg/j et Ethambutol 1,25g/jour) et anti-

millions de globules rouges, 6000 globules blancs 230.000 plaquettes/mm^3, 51000 réticulocytes/mm^3. Le fer sérique est abaissé 0,30mg/l de type inflammatoire. Temps de saignement et de coagulation sont normaux. Le fibrinogène est très augmenté 9,2g/l. Le temps de quick est normal 89%.

La radio du thorax révèle d'une part une cardiomégalie modérée avec gros ventricule gauche et d'autre part deux opacités pulmonaires sous-claviculaires droite et lobaire inférieure droite (d'origine tuberculeuse, voir plus loin). Le bilan hépatique est entièrement normal. La scintigraphie hépatique montre une hypertrophie modérée sans lacune de fixation.

L'électrocardiogramme: bloc de branche droit, T négatif en D2-D3 et AVF.

Les clichés du squelette ne mentrent pas d'image ostéolytique.

L'immunoélectrophorèse sanguine trouve une gammapathie monoclonale IgG lambda avec diminution des IgG et des IgM. La recherche de cryoglobuline est négative.

L'immunoélectrophorèse urinaire montre une protéinurie diffuse (non sélective) avec l'IgG λ monoclonale.

La biopsie rectale à la recherche d'amylose est négative.

La fixation rénale du mercure 197 est très diminuée - à gauche 24% de la normale - à droite 56% de la normale.

Les recherches du Bk s'avèrent positives au bout de trois semaines (culture sur Lowenstein).

Le malade quitte le service fin novembre avec un traitement anti-tuberculeux (Rimifon 450mg/j et Ethambutol 1,25g/jour) et anti-

hypertenseur. Aucune intervention n'a pu être tentée, malgré l'absence de métastases décelables, en raison de l'importance de la réduction néphrotique. Il sera de nouveau hospitalisé en urgence fin décembre 1973, soit un mois plus tard, pour une hématurie macroscopique dont l'évolution sera favorable en quelques jours.

Son décès est survenu le 11 mai 1974 dans une clinique éloignée de Paris. L'insuffisance rénale s'était majorée considérablement. L'autopsie n'a pu être faite.

En résumé: (cas n° 8)

- Homme de 62 ans.
- Hypertension artérielle ancienne.
- Insuffisance rénale avec protéinurie.
- Cancer du pôle inférieur du rein gauche.
- Tuberculose pulmonaire en évolution.
- Gammapathie monoclonale IgG lambda, dans le serum et les urines.
- Bilan osseux normal.
- Absence d'amylose à la biopsie rectale.
- Absence de vérification anatomique.

. . .
. .
.

- TABLEAU RECAPITULATIF DE NOS OBSERVATIONS -

Cas N°	Sexe	AGE lors du 1er signe	1er ‡ SIGNE	SYN. NEPHROTIQUE			T A		Plasmocytose	GAMMAPATHIE MONOCLONALE		TAILLE des reins N^{1t} = ≤ 3,5-4L2	ATTEINTE EXTRA RENALE (clinique)	Diagnostics par (PBR-BR) NEC * □ +	SURVIE (à partir du 1er signe	CAUSE de la MORT
				oui ⊕ non ⊖	Prot/ 24 h (maxi)	Alb ⊙ (mini)	Début	Fin		Sang	Urines					
1	F	50	Oedème des Memb. Inf	+	19	13	13/ 8	20/ 11	11%	BjL	BjL	N^1	Purpura coeur	PBR. NEC	36 mois	IRC infection
2	F	66	Oedème des Memb. Inf	+	15	15	11/ 8	8/ 6	26%	IgGL	IgGL	N^1	Coeur Neuro-?-	PBR. NEC	72 mois	IRC infection
3	M	63	Oedème des Memb. Inf	+	9	16	13/ 7	10/ 7	3%	BjL	BjL	↗	Coeur	BR -	42 mois	IRC
4	M	47	Protéinurie	+	17	20	13/ 8	16/ 9	2%	IgGL	IgGL	↗	—	PBR -	> 34	En vie
5	M	62	Purpura	+	5	26	13/ 8	9/ 6	—	—	—	↗	Foie Rate purpura Coeur	— NEC	54 mois	? brutale
6	M	50	Oedème des Memb. Inf	+	30	16	11/ 7	10/ 6	26%	BjL	BjL	↗	Foie Coeur Rate	— NEC	9 mois	IRC Coeur
7	F	69	Oedème des Memb. Inf	X +	11	12	HTA ancienne	12/ 7	—			—	Intestin	Nephrectomie	6 mois	Embolie Pulmonaire & Occlusion
8	M	51	Protéinurie	—	7	32		16/ 10	—	IgGL	IgGL	—	?	?		IRC

‡ Protéinurie (examen cystomatique)

Memb.inf = Membres inférieurs

⊙ ALB = Albumine plasmatique (g/l - taux minimum)

* Ponction - biopsie rénale

□ Biopsie rectale

† Nécropsie

- TABLEAU N° 12 -

IV.- COMMENTAIRES CLINIQUES ET ANATOMIQUES *

Ces 8 observations peuvent être considérées en deux groupes:
(cf tableau page 51 n°12)

A) Amyloses rénales dans le cadre d'une maladie amyloïde primitive (observations 1 à 6).

Cinq de nos malades sont décédés. Trois fois sur 5 l'insuffisance rénale était majeure au moment de la mort. Deux fois la mort est survenue brutalement alors que l'insuffisance rénale était peu avancée (obs. 5 et 6), dans l'un de ces cas (obs. 5) l'autopsie montrait une cardiopathie amyloïde très importante. Une infection intercurrente (pneumonie, septicémie à staphylocoques) a été deux fois responsable de la mort.

La durée moyenne de survie, à partir du premier signe, a été de 38 mois.

A l'autopsie, la diffusion de la substance amyloïde s'est toujours montrée très étendue.

B) Dans deux cas (observations 7 et 8) les malades étaient porteurs d'un cancer du rein.

Dans l'observation 7 - femme de 69 ans - l'histologie de la pièce de néphrectomie a montré qu'il s'agissait d'une tumeur de Grawitz (carcinome à cellules claires) avec une amylose rénale parenchymateuse massive. Ce cas ne s'accompagnait pas de gammapathie monoclonale.

Dans l'observation 8 - homme de 62 ans ancien hypertendu porteur d'une insuffisance rénale modérée - il n'y a pas eu de preuve histologique mais le cancer du rein est indiscutable sur l'urographie

* voir tableau récapitulatif page 51

intraveineuse. Une gammapathie monoclonale IgG λ a été mise en évidence dans le sérum et dans les urines.

-

En confrontant nos observations avec celles de la littérature concernant l'amylose, nous avons envisagé:

1. Les circonstances de la découverte de l'amylose.
2. Les moyens du diagnostic.
3. La distribution des cas (sexe-âge).
4. La symptomatologie rénale: protéinurie, syndrôme néphrotique.
5. La symptomatologie extra-rénale: coeur, purpura, intestin, système nerveux.
6. La cause de la mort.
7. La distribution de la substance amyloïde à l'autopsie.
8. La durée d'évolution.
9. Les effets du traitement.

-

1) Circonstances de découverte. Fréquence de l'amylose rénale. Place de l'amylose primitive.

Tous nos malades nous ont été adressés pour le bilan d'une protéinurie. Six fois des oedèmes des membres inférieurs l'ont fait découvrir, une fois ce fut un purpura. Chez aucun de nos malades le diagnostic d'amylose n'a été suspecté cliniquement.

Une fois (obs. 4) la protéinurie, isolée, a été trouvée lors d'un examen systématique.

Cette présentation de l'amylose rénale dans nos observations, à savoir: protéinurie avec ou sans syndrome néphrotique ou bien

FREQUENCE DE L'AMYLOSE DANS DES SERIES DE BIOPSIES RENALES

AUTEUR	BIOPSIES RENALES pour Prot*		Nb	AMYLOSES Nb	%	REF
		S.N				
RICHET	+		?	55	2,3	18
TRIGER	+		1500	45	3	177
HEPTINSTALL	+		220	11	5	82
JONES		+	169	8	4	97bis
BERMAN		+	45	4	9	23bis
SHARPSTONE		+	50	6	10,7	157 bis
MAXWELL		+	83	10	12	130 bis

(*Prot = Protéinurie SN = Synd. Néphrotique.)

- TABLEAU 13 -

complètement latente, est tout à fait conforme aux données de la littérature. C'est dire le rôle primordial de la biopsie rénale dont la pratique permet un diagnostic plus précoce et révèle la véritable fréquence dans la maladie.

En effet l'incidence de l'amylose rénale dans de grandes séries de biopsies rénales est de:

2,3% des biopsies rénales de Richet (18)

3% des 1500 biopsies rénales de Triger (177)

5% pour Heptinstall (82)

Cette incidence est encore plus élevée dans les séries de biopsies rénales pour syndrome néphrotique:

9% pour Berman (23 bis)

10,7% pour Sharpstone (157 bis)

12% pour Maxwell (131 bis) voir tableau n°13)

2) Moyens du diagnostic.

Seule l'histologie permet le diagnostic de l'amylose. Ce diagnostic passe donc nécessairement par l'examen d'une biopsie, d'une pièce d'autopsie, ou d'une pièce opératoire (obs. 7).

Trois de nos malades (1,2,7) ont eu une biopsie rénale démonstrative. Deux d'entre eux sont morts par la suite et la vérification anatomique a confirmé le diagnostic.

L'amylose a été identifiée sur l'aspect anhiste des dépôts et la positivité de plusieurs colorations caractéristiques:

-biréfringence en lumière polarisée après coloration par le rouge congo.

DISTRIBUTION RENALE DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE

- TABLEAU N° 13 BIS -

	Répartition de la S. Amyloïde				Rouge-Congo		Méthyl-viclet	Thio-flavine T
	Glom	Vaisseaux	Interstitium	Cylindres	direct	birefringent		
1 *	+++	+			+	+		
2 *	+++	+++			+	+	+	
4 *	++	++	+ –				+	+
5 ▬	++	++	+				+	+
6 ▬	++	+	+					+ –
7 *	++		+	+			+	

*Biopsies rénales

▬Pièce d'autopsie

DISTRIBUTION DE LA SUBTANCE AMYLOIDE (AUTOPSIES)

Cas	Reins	Foie	Rate	Coeur	Surrénales	Thyroïde	Langue	Pancréas	Hypophyse	Intestin	DUREE DE LA MALADIE
1	+++	++	++	++	+						3 années
2	+++ 40 g 50 g	++	++	++	+	+ *		+	+		6 années
5	+++ 110 g	++	++	+++ 550 g	++++			+	+		4 années et demi
6	+++ 250 g 240 g	+++++ 3750 g	++	+++ 690 g	++	+ † 60 g	+	+		+	9 mois

- TABLEAU N° 14 -

* Adénome thyroïdien microvesiculaire calcifié et amylose parenchymateuse

† Adénome thyroïdien et amylose parenchymateuse

-métachromasie avec le méthyl-violet.

-fluorescence brillante jaune-vert avec la Thioflavine T. Cette méthode d'acquisition récente permet de mettre en évidence des dépôts très fins. Mais elle était négative dans notre observation No 7. Sa spécificité, d'autre part, n'est pas absolue. (18 134).

Les résultats de nos biopsies rénales sont rapportées dans le tableau (N° 13) . Une fois nous avons observé des cylindres intra-tubulaires fortement P.A.S. + mais ne prenant pas la coloration de la substance amyloïde. L'immuno-fluorescence a été deux fois négative, une fois non significative. Cette disparité des résultats de l'immuno-fluorescence a été signalée par Beaufils. Elle indiquerait pour certains la non-spécificité de la liaison de la substance amyloïde avec les immunoglobulines du plasma. Mais pour d'autres (Glenner) elle n'infirme pas la nature immunoglobulinique de la substance amyloïde, car elle serait la marque de la spécificité idiotypique.

Il est classique d'insister sur l'absence de parallélisme étroit entre la sévérité de l'atteinte rénale fonctionnelle et l'importance des lésions anatomiques. (4,14,18,29,34,42,129) .

Quand la biopsie rénale est impossible on peut faire appel à d'autres biopsies. La biopsie rectale est le plus souvent utilisée depuis les travaux de Gafni et Sohar démontrant sa grande fiabilité aussi bien dans l'amylose secondaire que primaire. La biopsie doit intéresser la sous-muqueuse et donc être suffisamment profonde. Moyennant cette précaution elle est peu douloureuse et sans danger. Elle a fait le diagnostic dans notre cas No 3. Mais elle a donné 8 faux résultats négatifs dans la série de Godeau et un faux résultat négatif dans notre série (cas No 2). (voir tableau N° 15)

BIOPSIE RECTALE

(intérêt de la biopsie rectale dans le diagnostic de l'amylose)

AUTEURS	Nombre de cas	Biopsie +	%
Gafni-Sohar	30	26	87
Fentem	24	6	25
Ducrot	39	16	41
Blum-Sohar	62	47	75
Archane	12	4	33
Missmahl	32	31	96

- TABLEAU N°15 -

GAFNI et SOHAR - Rectal biopsy for the diagnosis of amyloïdosis.
Amer. J. Med. Sc , 1960, 240, pp 332-336.

FENTEM (D.H.) et Coll - Biopsy of the rectum as an aid to the diagnosis of amyloïdosis.
Brit. Med. J., 1962, 5275, pp 364-367.

DUCROT (H.) et SLAMA - Les conditions du diagnostic de l'amylose rénale.
Actualités Néphrologiques de l'Hôpital NECKER, 1963, Flammarion, Paris.

BLUM (A.) et SOHAR (E.) - The diagnosis of amyloïdosis - Secondary procedures.
Lancet 1, 1962, pp 721-724.

ARCHANE (M.) - Contribution à l'étude des amyloses secondaires en milieu marocain musulman.
Thèse Médecine , Lyon, 1962.

D'autres techniques biopsiques ont été utilisée:

-biopsie hépatique.

-biopsie gingivale (176 bis). Pour Cohen (42) cette technique est très utile. Elle lui a donné 11 résultats positifs dans 19 cas d'amylose.

-biopsie du tissu graisseux sous-cutané abdominal.

Elle aurait l'avantage d'une technique simple et d'un pourcentage de positivité semblable à celui de la biopsie rectale (77bis, ter).

La biopsie de la moëlle osseuse a été aussi préconisée, surtout en cas d'amylose primitive avec des résultats variables (Duhamel, Kyle, Conn R.B.)

3) Age et sexe.

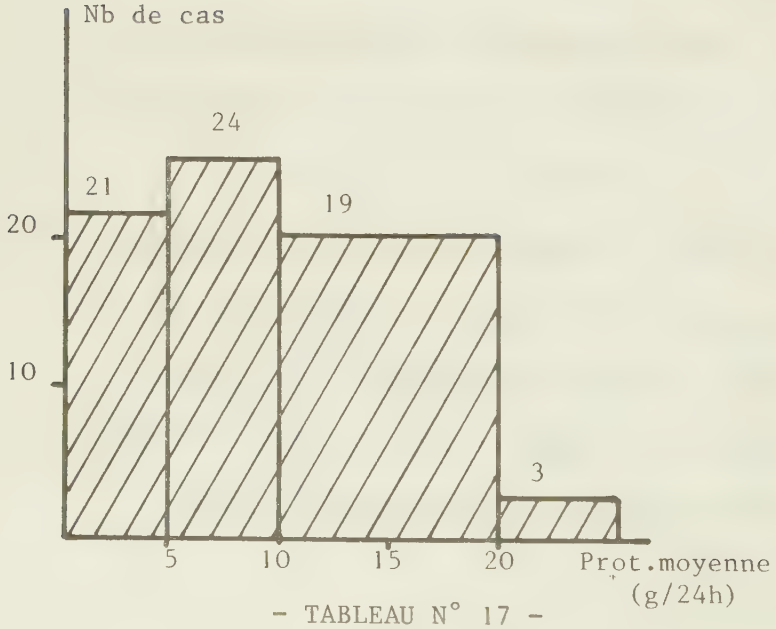
L'âge moyen de nos cas au moment du premier signe pour le groupe A (observation 1 à 6) est de 56,3 ans; ceci est tout à fait en accord avec les données des grandes séries d'amylose primitive. Il existe sur ce point une différence nette entre les séries d'amylose secondaire et celles d'amylose primitive. L'amylose primitive est plus tardive, ce qui pour Triger impliquerait probablement l'intervention de plusieurs facteurs étiologiques. (177) (voir tableaux 21 et 21 bis p. 73).

La prédominance masculine de l'amylose rénale est classique. Nous avons dans les six observations du groupe A, quatre hommes pour deux femmes. Cette prédominance est particulièrement nette dans la série de Richet (18) qui sur 67 cas d'amylose rénale trouve 42 hommes et 25 femmes, et pour les amyloses primitives 14 hommes et 6 femmes.

AUTEURS	AMYLOSE - RENALE SERIES			Réf
	Nombre de S. NEPHRO-TIQUE	Nombre total de cas	% de S.N.	
RICHET	55	67	82	18
LAROCHE	17	31	55	112
XXXVè CONGRES DE MED. PARIS - 1965	147	254	57	190 bis
GODEAU	9	23	40	77 ter
BRANDT	26	54	48	29
LINDEMAN	10	15	66	119 bis
TRIGER	33	48	68	177

- TABLEAU N° 16 -

FREQUENCE DU S.NEPHROTIQUE DANS L'AMYLOSE RENALE



- TABLEAU N° 17 -

RICHET - Prot. moyenne/24 h (g)

AUTEURS	Nb de S.N	Nb total de cas	% S.N.	Réf
BARTH	4	15	26	15
BRANDT	5	14	35	29
BRIGGS	7	20	35	34
MATHEW	9	50	18	130
RICHET	17	20	85	18
6 cas thèse	6	6		

- TABLEAU N° 18 -

AMYLOSE "PRIMITIVE" (Séries)
(GENERALISEE - NON FAMILIALE)
FREQUENCE du S. NEPHROTIQUE

4) Symptomatologie rénale.

L'atteinte rénale n'est pas l'apanage de l'amylose secondaire. Il est bien établi maintenant qu'il n'y a pas de différence de répartition et de présentation clinique entre les amyloses secondaires et les amyloses primitives (Cohen, Briggs, Brandt). Bien plus, le rein est l'organe le plus souvent touché, celui dont l'atteinte est le plus souvent révélatrice de la maladie (voir tableau).L'amylose rénale est observée dans 25 à 30% des cas (Sohar) de la Maladie Périodique dont elle est le principal facteur de mortalité. Elle n'est pas non plus absente dans les autres amyloses héréditaires à symptomatologie cardiaque et nerveuse prédominante.

Dans nos 6 cas du groupe A existait un syndrome néphrotique, qui constitue pour tous les auteurs la manifestation principale de l'amylose rénale quelle que soit son origine. Nous avons vu l'incidence de l'amylose dans les causes de syndrome néphrotique (5 à 10%).

Les tableaux (17-19) donnent respectivement la fréquence du syndrome néphrotique dans de grandes séries d'amylose de toutes étiologies, et la fréquence du syndrome néphrotique dans les séries d'amylose primitive. Il faut bien entendu tenir compte du fait que bon nombre de ces séries sont issues de services de néphrologie.

Le syndrome néphrotique de l'amylose rénale a les particularités suivantes: (18,29,34,42).

-protéinurie abondante souvent supérieure à $10^2/24^h$, atteignant parfois 40 grammes.(voir tableau n° 17).

-hypoalbuminémie très souvent au dessous de 15 grammes.

-protéinurie non sélective.

-hématurie microscopique généralement inférieure à 10.000.

Mais le meilleur stigmate de l'amylose est l'association d'une insuffisance rénale avancée à une forte protéinurie avec syndrome néphrotique. Nous l'avons rencontrée dans tous nos cas ayant évolué assez longtemps:

Observation 1: créatininémie 140 mg protéinurie 20g/24h.

Observation 2: " 170 mg " 15g/24h.

Observation 4: " 100 mg " 17g/24h.

La protéinurie peut être entièrement latente et découverte lors d'un examen systématique. Curieusement cette protéinurie latente peut être importante, dépassant 5g/24h. L'absence, dans ces conditions, d'un syndrome néphrotique bien que signalé par de nombreux auteurs (4,18,34,42) n'a pas encore reçu d'explication.

La thrombose des veines rénales est une complication rare de l'amylose rénale dont la traduction clinique est une oligo-anurie d'évolution habituellement mortelle (15,29,82) . Elle n'est pas liée à l'infiltration amyloïde de l'endoveine comme l'a montré Harrisson (81), elle semble pouvoir être favorisée par une déshydratation.

On peut se demander si certains cas d'anurie survenant dans les suites d'une intervention chirurgicale, alors que la symptomatologie était réduite à une faible protéinurie ne trouvent par là leur explication.

La littérature fait état de quelques cas d'amylose avec acidose tubulaire et récemment (MacDonald et al.[128]) ont, en rapportant trois nouveaux cas de syndrome de Fanconi de l'adulte avec protéinurie de

HAUTEURS DES REINS

Cas n°	Hauteur de L2 (cm)	Hauteur du rein D. (cm)	Hauteur du Rein G. (cm)	* H R.D. / H. L.2	H. R.G. / H. L2	‡ ↗ N
1	2,9	11,1	11	3,6	3,6	N
2	2,5	9,3	9,4	3,6	3,6	N
3	3,2	14	15	4,3	4,8	↗
4	2,9	13,2	13,5	4,5	4,6	↗
5	3	11,8	13	3,9	4,3	↗
6	3,2	14	14,2	4,3	4,4	↗

(ces résultats sont conformes avec le dogme de l'insuffisance rénale à gros reins)

* Rapport de la hauteur du R.D. sur la hauteur de la vertèbre L2 normalement ce rapport est $\leqslant 3,5$-4.

‡ N = Normale

↗ = Augmentée

- TABLEAU N° 19 -

Bence-Jones, fait la revue de la littérature concernant ce sujet. (Syndrome de Fanconi: ensemble d'anomalies secondaires à un dysfonctionnement du tubule rénal proximal et comportant une glycosurie, une aminoacidurie, phosphaturie, acidose et fréquemment une ostéomalacie). Douze des 17 cas sont morts de myélome quelques mois à 16 ans après la découverte du syndrome de Fanconi. Trois autres malades ont développé ultérieurement avec des délais de 1 an, 12 ans et 18 ans, une amylose "généralisée" et en sont morts. Cependant, dans aucun de ces cas, l'autopsie n'a trouvé d'amylose rénale. (1,67,125,128,163 et 164).

Le tableau (19) donne la taille des reins dans nos 6 cas d'amylose primitive avec syndrome néphrotique. La taille des reins (cm) mesurée sur l'urographie intra-veineuse a été rapportée à la hauteur de la vertèbre L2. Si l'on prend comme limite supérieure de la normale trois fois et demi la hauteur de la vertèbre L2, quatre cas sur 6 avaient des reins de taille augmentée, deux cas de reins à la limite de la normale. Mais il faut préciser que ces mesures ont été faites au début d'évolution alors que l'insuffisance rénale était peu marquée, et qu'au cours de vérifications anatomiques l'atrophie rénale était nette pour deux de nos malades (obs. 1 et 2). Cette atrophie terminale est signalée dans de nombreuses publications, de même que la possibilité de reins de volume normal quand la fonction rénale est normale.

Dans un seul de nos cas une hypertension artérielle est apparue en cours d'évolution (13/8 au début, 20/11 à la fin). Cette rareté de l'hypertension artérielle dans l'amylose mérite d'être remarquée. (18,52,29,177). Pourtant certains auteurs (RICHET, BRANDT) ont estimé la fréquence de l'hypertension plus élevée: parmi 48 cas d'amylose rénale prouvée par biopsie Triger (177) trouve 24 hypertensions et souligne la nécessité de la traiter. Heptinstall (82),

dans une série de 11 amyloses rénales trouve 8 cas d'hypertension dont deux avec une pression systolique supérieure à 13cmHg; Mathews (130) rapporte une incidence de 20% d'hypertension artérielle parmi 20 cas d'amylose primitive. Dans les amyloses familiales, particulièrement celles avec atteinte rénale, l'hypertension n'est pas rare, elle est même constante dans la forme d'Ostertag (140) et se rencontre dans environ 50% des maladies périodiques avec insuffisance rénale (171).

Mais la littérature contient de nombreux exemples d'amyloses rénales associées à une hypertension artérielle qui ont faits l'objet d'une étude anatomique et où on a trouvé une néphro-angiosclérose.

Dans notre observation No 2 une grande hypotension orthostatique est apparue au cours de l'évolution. Une hypovolémie importante, confirmée par des mesures isotopiques, existait en même temps et pouvait en être responsable. Mais il faut connaître la possibilité d'une hypotension orthostatique par atteinte amyloïde du système nerveux autonome. Nous en avons trouvé quelques exemples dans la littérature. Il s'agit habituellement d'amylose primitive et l'association d'une neuropathie périphérique à l'atteinte du système nerveux autonome est la règle. (69 , 102) ; voir plus loin page 69)

5) Signes extra-rénaux.

Nous avons observé deux fois un purpura. Ce fut le premier symptôme dans notre cas No 5, et il précéda de 3 ans la découverte de l'atteinte rénale. Le purpura n'est pas rare dans l'amylose et s'explique par l'infiltration amyloïde des parois vasculaires dont la biopsie permettrait le diagnostic. Il est surtout fréquent dans l'amylose primitive. Kyle (104 bis) l'a noté 34 fois sur 81 (42%) tandis

que Rukavina (154 bis) et Eisen (62) l'ont trouvé dans 18 % et 21 % de leurs cas.

Quatre fois sur 6 une hépatomégalie a été notée au cours de la maladie, mais jamais nous ne l'avons trouvée lors du premier bilan. L'atteinte hépatique est très fréquente dans l'amylose primitive, elle n'a guère d'autre traduction que l'augmentation souvent massive de l'organe - 3kg dans trois cas de Briggs (34); 3,750kg dans notre observation No6; 1,850kg, observation No 5; et il existe dans la littérature des exemples atteignant 5 kg et même 9 kg (42).
Ictère, ascite par hypertension postale sont très exceptionnels et l'atteinte hépatique biologique reste le plus souvent minime, ses seuls signes sont une augmentation des phosphatoses alcalines et une rétention de la B.S.P. Une splénomégalie habituellement modérée accompagne l'hépatomégalie dans 1/3 des cas.

Chez notre malade (cas No 7) une diarrhée massive, rebelle à tout traitement précéda de plusieurs mois l'apparition des oedèmes des membres inférieurs qui allait conduire à la découverte du cancer rénal et de l'amylose associée. L'autopsie n'ayant pu être faite nous n'avons pu faire la preuve d'une amylose digestive probable. Celle-ci est très fréquente dans l'amylose primitive ou secondaire (1,50,70,49).
et la diarrhée en constitue une des complications les plus graves, accompagnée dans plus de 15% des cas selon Shein (49) d'un syndrome de malabsorption complexe. Plusieurs mécanismes souvent intrigués peuvent intervenir pour créer la diarrhée et la malabsorption: l'atrophie villositaire, l'infiltration interstitielle de la lamina propria et de l'apex villositaire, enfin les troubles de la motricité secondaires à l'atteinte amyloïde des plexus nerveux et également responsables d'un certain nombre d'occlusions sans obstacle organique (49,70).

L'oblitération des artérioles par l'amylose explique les infarctus mésentériques, les perforations et certaines hémorragies intestinales parfois révélatrices. (29;42;49).

Un déficit acquis en facteur X (cas 5) ou l fibrinopénie (57) comme il en existe plusieurs cas dans la littérature (57,42,77 ter) peuvent favoriser la survenue des hémorragies. Parfois un syndrome d'entéropathie exsudative peut apparaître et entrainer une hypoprotidémie majeure non expliquée par une malabsorption, des hémorragies digestives ou la protéinurie trop faible. (49).

Quatre de nos malades avaient une cardiomégalie (dans l'observation No 5 le poids du coeur était de 550 grammes) et dans un cas nous avons observé des troubles de la conduction. On sait la fréquence classique de la cardiopathie amyloïde.

L'amylose cardiaque est très fréquente dans l'amylose primitive (voir tableau No 20 page 57 bis) ; Mathews (130 la trouve dans 33 cas sur 50, Eisen (62) dans 39 cas sur 48, Briggs (34) dans 17 cas sur 20. Contrairement à l'opinion classique, elle n'est pas exceptionnelle au cours de l'amylose secondaire (près de 50% des cas pour Cohen). Il existe une forme familiale d'amylose cardiaque décrite au Danemark par Fredericksen T(68 bis)et l'atteinte cardiaque est fréquente au cours d'autres formes familiales à symptomatologie neurologique ou néphrologique prédominante (2 bis) et au cours de l'amylose du myélome.
Le tableau clinique de l'amylose cardiaque est celui d'une insuffisance cardiaque globale d'apparence primitive et irréductible, mais des douleurs présumées angineuses et des signes de nécrose ou d'ischémie se rencontrent dans 1/4 des cas(42,79,155). La faible augmentation de volume du coeur peu battant en scopie et le microvoltage électro-

cardiographique fréquent dans les dérivations standard peuvent en imposer pour une péricardite constrictive. (79 ,155)

L'électrocardiogramme est exceptionnellement normal (4% des cas) Les anomalies les plus fréquentes sont (79, 42):

-le bas voltage de QRS dans les dérivations standard (49%);

-les troubles du rythme et de l'activité auriculaire (42%);

-la déviation axiale gauche de QRS (37%);

-les aspects électriques de nécrose myocardique ancienne, antéro-septale presque toujours (35%);

-les troubles de la repolarisation ventriculaire (30%); l'association la plus fréquente et la plus suggestive d'amylose cardiaque serait celle d'un bas voltage et d'un aspect électrique d'infarctus ancien (79).

L'étude hémodynamique risque d'accroître la confusion avec une péricardite constrictive car les courbes de pression ventriculaire droite sont du type "dip plateau", c'est-à-dire qu'après une chute proto-diastolique brutale aux environs du zéro (dip), le pression intraventriculaire droite remonte brusquement pour se maintenir à une pression télédiastolique élevée (plateau). La biopsie endo-myocardique effectuée par la sonde de Konno est l'examen de choix, relativement simple entre des mains exercées. (79).

Les muqueuses peuvent être atteintes et notamment les muqueuses gingivales et lacrymales. Ce fut le cas dans notre observation No 6 qui comportait un épaississement de la muqueuse buccale, ainsi qu'une

macroglossie.

La macroglossie est décrite comme un signe assez caractéristique de l'amylose primitive. Briggs (34) la trouve dans un cas sur 20, Mathews (130) dans 6 cas sur 50, Rukavine (154 bis) dans 33 cas sur 154 (21%), Barthe (15) dans 7 cas sur 15 (40%); elle était toujours associée à une plasmocytose élevée, et 4 fois à un syndrome du canal carpien, toujours à un purpura et toujours aussi à une anomalie des immunoglobulines. Barthe en conclut que la macroglossie est assez spécifique de l'amylose primitive, et la marque d'une forme très extensive, donc de mauvais pronostic. Six de ses 7 malades sont morts dans les deux premières années. Notre malade est décédé six mois après l'éclosion du syndrome néphrotique. L'amylose était massivement généralisée.

Nous n'avons rencontré deux fois la neuropathie amyloïde (37-20) (observations 2 et 3) sous la forme d'une neuropathie sensitivo-motrice des membres inférieurs associée à une ébauche de syndrome du canal carpien. Elle n'est pas exceptionnelle dans les séries d'amylose primitive. Mais elle est surtout fréquente dans les amyloses familiales. Elle n'a jamais été rencontrée dans l'amylose sénile.

Deux fois nous avons noté une dysphonie (cas No 6 et cas No 3) la vérification anatomique dans le cas No 6 n'a pas trouvé d'infiltration amyloïde au niveau des cordes vocales ni du larynx. Malheureusement, il n'y a pas eu de prélèvement de nerfs. La neuropathie périphérique était indiscutable dans l'observation No 3 qui n'a pas été autopsiée.

En définitive, il n'est pas une partie de l'organisme qui ne puisse être le siège, dans les vaisseaux surtout, de dépôts amyloïdes.

FREQUENCE de L'ATTEINTE DES ORGANES ET TISSUS DANS DES SERIES D'AUTOPSIES D'AMYLOSE PRIMAIRE

ORGANES et TISSUS ATTEINTS	MATHEWS 50 cas	EISEN 48 cas	BRIGGS 20 cas	TRIGER 17 cas
COEUR				
- Myocarde	33	39	17	4
- Endocarde	17	28	- ✱	
- Valves			-	
PERICARDE	13	22	11	
RATE	29	11	18	13
FOIE	27	8	17	9
SURRENALES	17	10	18	8
REINS	24	12	18	17
LANGUE	11	26	4 (7) †	2
ESTOMAC	15	24	-	
OESOPHAGE	7	16	-	1
COLON	13	20	5 (9)	1
GRELE	15	22	-	
POUMONS	18	17	14	
GANGLIONS-LYMPHATIQUES	12	17	5 (10)	
PEAU	5	11		
THYROIDE	4	10	-	4
NERFS-PERIPHERIQUES	6	3	7 (9)	

✱ - Chiffre non précisé

† 4 (7) - Entre parenthèse le nombre d'autopsie ayant comporté une étude de l'organe

- TABLEAU N° 20 -

Cette extension de la substance amyloïde (voir tableau n° 20) est particulièrement fréquente dans l'amylose primitive. Elle s'inscrit contre toute classification topographique des amyloses. Devant une symptomatologie rénale inexpliquée les signes viscéraux associés doivent être recherchés de parti pris car ils facilitent l'orientation diagnostic.

6) Causes de la mort.

La cause de la mort a été chez nos malades trois fois l'insuffisance rénale, deux fois la cardiopathie amyloïde (voir tableau récapitulatif N° 12 page 51. Ces deux causes sont celles qu'on retrouve le plus souvent dans les publications (Voir tableau N° 22 page 72). Une fois la mort survenue brutalement est restée inexpliquée (cas No 5) le malade était porteur d'une cardiopathie amyloïde et a pu décédé des suites d'un trouble du rythme.

7) Répartition des dépôts amyloïdes.

Les autopsies révèlent la diffusion constante des dépôts amyloïdes dans tous les cas publiés. (Voir tableau N° 20 page 69 et tableau de nos résultats d'autopsies N° 14 page 59). Les résultats de nos autopsies sont conformes aux données de la littérature. Deux faits méritent d'être soulignés:

1- L'atteinte surrénalienne massive (cas No 5); bien que cette localisation soit très fréquente dans les amyloses tant 1^{o} que 2^{o} (40% à 93% des cas selon les statistiques) tous les auteurs (32,42) insistent sur l'extrême rareté des manifestations cliniques d'insuffisance surrénale. (Ceci se conçoit bien car l'on sait qu'une destruction de plus de 95% de la glande est nécessaire pour entraîner un

déficit fonctionnel (42,32).

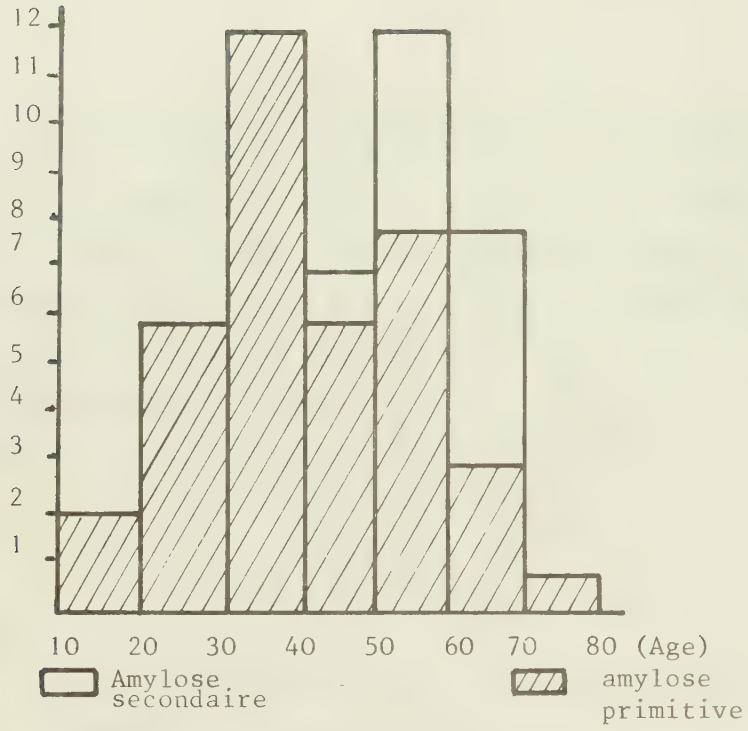
L'amylose demeure cependant une cause authentique, bien qu'exceptionnelle, d'insuffisance surrénale lente. Il en existe quelques cas dans la littérature (32, 133, 34) le diagnostic en est bien difficile, il serait logique de l'évoquer de parti pris au cours d'une amylose connue devant l'absence d'oedèmes malgré une protéinurie importante, et devant une hypotension orthostatique (qui peut être secondaire, on l'a vu, à une atteinte du système nerveux autonome ou à une hypovolémie). D'ailleurs, l'inconstance des oedèmes en présence d'une protéinurie très importante de même que l'absence d'hypertension dans la néphropathie amyloïde a conduit certains auteurs à incriminer un déficit en aldostérone. Mais ils n'en fournissent pas la preuve.

2 - Deux fois, nous avons trouvé un adénome thyroïdien microvésiculaire ; l'un était calcifié. Dans ces deux cas, le reste de la glande était infiltré de substance amyloïde. Mais l'hypertrophie très légère était passée inaperçue cliniquement. L'amylose thyroïdienne n'est pas rare dans les amyloses authentiques ; des dépôts intrathyroïdiens sont trouvés dans 50% à 80% des amyloses primaires ou secondaires (32, 34).

8- Evolution.

Pour tous les auteurs l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale ultime en quelques mois, quelques années au maximum, de façon inexorable.

La survie moyenne dans les 6 observations de notre groupe A, calculée à partir du premier signe conduisant au diagnostic, a été de 38 mois. Elle est de 13 mois dans la série de Barth, de 11 mois dans celle de Brandt, de 20 mois pour Briggs, de 31 mois pour Triger.



AGE AU PREMIER SIGNE
(TRIGER)

AUTEUR	AGE - MOYEN au 1er symtome	Réf
TRIGER...	58,9	177
RICHET	52	18
BRIGOS	56,4	34
MATHEW...	54,8	130
XXXVè congrès PARIS 1965	58	190 bis
6 OBS. THESE	56	

AMYLOSES "PRIMITIVES"

AGE MOYEN AU 1er SIGNE

- TABLEAU 21 -

- TABLEAU 21 BIS -

CAUSE DE LA MORT	BRANDT (28cas)	BARTH 12cas	TRIGER 31cas
UREMIE	12	8	18
INS. CARDIAQUE		4	4
MORT SOUDAINE	8		
INFECTION	5		6
OEDEME PULMONAIRE			3
HEMORRAGIE	1		2
DIVERS	1		

TRIGER - Rénal Amyloïdosis-
48 cas dont 10 amyloses "primitives"
BARTH - Primary-renal amyloïdosis
(15 cas-amyloses "primitives")

CAUSES DE LA MORT

- TABLEAU N° 22 -

AUTEUR	SURVIE MOYENNE	Réf.
BARTH...(1)	13 mois	15
BRANDT ...(2)	11	29
BRIGGS...(3)	20	34
XXXVè Congrès de Méd. de Paris	24 84	190 bis
TRIGER	31	177
5 OBS. THESE	38	

(1) - Amyloses "primitives" (15 cas)
(2) - Amylose-renale - 42 cas dont 9 amyloses "primitives"
(3) - Amylose-renale - 48 cas dont 10 cas d'amyloses "primitives"

SURVIE MOYENNE (du 1er signe → mort)

- TABLEAU N° 23 -

Au XXXVe Congrès de Médecine de Paris (1965) ont été repportées des moyennes de survie allant de 24 mois à 84 mois. (voir tableau N° 21 bis)

L'évolution peut être écourtée: 9 mois dans notre observation No 6, six mois dans notre observation No 8 où l'anurie est survenue dans les suites de l'intervention chirurgicale abdominale: la gravité de l'acte chirurgical a été soulignée par Richet qui rapporte 5 cas dont l'évolution fut dramatique lors des suites opératoires alors que la symptomatologie était réduite à une faible protéinurie.

Bien qu'exceptionnelles des survies prolongées ont été signalées. Notre malade No 2 a vécu six ans après l'apparition du syndrome néphrotique. Ces cas d'évolution prolongée conduisant à envisager la possibilité d'une stabilisation de la maladie, voire même d'une régression de l'amylose. Hormis le cas de Lindeman (119 bis) qui parmi 15 cas d'amylose rénale rapporte une observation de syndrome néphrotique régressif chez un jeune homme de 25 ans dont l'amylose était en apparence primitive,(?!) la majorité des cas favorables de la littérature concerne des amyloses secondaires dans lesquelles l'éradication chirurgicale ou antibiotique du foyer amylogène a été suivie d'une amélioration ou d'une guérison du syndrome néphrotique. Mais souvent le recul a été insuffisant; des rechutes tardives ont été signalées, et surtout le contrôle histologique, quand il a pu être effectué de façon itérative même en cas de guérison du syndrome néphrotique, a toujours témoigné de la persistance de l'amylose dans le rein. (Triger 177). Ce contraste entre la labilité des dépôts hépatiques (dont il existe de nombreux cas: Paraf (142), Leménager et Porin (115) et l'irréversibilité des dépôts rénaux, avait déjà été souligné dans l'expérimentation animale (Richter 151), après l'arrêt du stimulus amylogène (caséine) on assiste à la disparition de l'amylose hépato-splénique alors que l'infiltration amyloïde du rein

persiste.

La régression histologique totale de l'amylose rénale n'a jamais été observée.(18,42,114,115,124,142, 148, 151, 177, 180, 187).

9) Traitement.

Dans l'ensemble le traitement de l'amylose est tout à fait décevant. De nombreux auteurs ont eu recours à la chimiothérapie, Le melphalan, (La phénylalamine) a été le plus utilisé du fait de son efficacité dans le traitement du myélome. Nous l'avons employé chez quatre de nos malades; en association avec la Natulan pendant six mois (cas No 3), pendant 16 mois cas No 2, et pendant 18 mois cas No 4. Le seul effet incontestable a été une diminution de la plasmocytose (de 26% à 7%, cas No 2), mais nous n'avons pas noté de diminution de la gammapathie monoclonale signalée par quelques auteurs et l'évolution clinique de la maladie n'a pas paru modifiée.

Barth et coll. ont traité 4 patients atteints d'amylose 1^{e} avec du melphalan durant 3 à 12 mois; deux fois le traitement a été inefficace sur le syndrome néphrotique; une fois la protéinurie de Bence-Jones a baissé mais la macroglossie a continuée d'évoluer; chez le dernier malade atteint d'une amylose à prédominance hépatique le melphalan n'a pas empêché l'apparition d'un syndrome néphrotique et d'une insuffisance rénale. Osserman, Takatsuki et Talal (138 bis) n'ont obtenu aucun résultat avec le melphalan dans plusieurs cas d'amylose 1^{e}. Récemment Jones N.F. et Coll(97 bis)ont eu l'impression de stabiliser pendant quatre ans l'évolution d'une amylose rénale. Mais il s'agissait très probablement d'un myélome.

Maxwell et Coll.(134 bis)ont traité 26 cas de syndrome néphrotique

d'origine amyloïde avec les corticostéroïdes sans aucun résultat. Par ailleurs de nombreux traveaux expérimentaux ont montré que les agents alkylants et même les corticostéroïdes utilisés durant l'induction par la caséine de l'amylose animale pouvaient avoir un effet nocif.

Dernièrement, cependant, Cohen et coll. (45 bis) ont rapporté le cas d'une femme de 42 ans atteinte d'une amylose "primaire" avec syndrome néphrotique et insuffisance rénale débutante traitée pendant quatre années avec: melphalan, prednisone et fluoxymesterone.
La D-Paricillamine avait été donnée à la dose de 2g/24^{h} pendant 17 jours au commencement de ce traitement dans le but de "mobiliser les dépôts amyloïdes".

Les constatations, après quatre années de ce traitement sont les suivantes:

a) la plasmocytose maligne (60% de plasmocytes immatures au début) a complètement disparu et l'hémoglobine se maintient autour de 13g/l depuis trois ans.

b) la protéinurie est inférieure à 0,03g/24^{h}, la créatinine sanguine = 13mg/l et l'urée = 0,18g/l.

c) l'hépatomégalie a totalement régressée.

Malheureusement il n'y a pas de preuve histologique de la disparition de l'amylose rénale et il est probable qu'elle subsiste malgré l'amélioration clinique comme dans de nombreux cas d'amylose secondaire. (Lowenstein J. Gallog: 124 ; Cohen A.J.: 45 bis Delellis R.A.: 51 bis). Cette observation apporte pourtant un encouragement à poursuivre les efforts dans cette vie.

Il faut aussi mentionner les quelques cas, quatre à notre

connaissance, de transplantation rénale pratiquée pour insuffisance rénale secondaire à l'amylose (Pletka et coll. 1968: [143] ; Porter et coll. 1968. Théoriquement l'indication n'est pas bonne et l'amylose doit tôt ou tard atteindre le greffon, cependant, Cohen et coll. 1971 [44,45 ter] ont rapporté deux cas intéressants : l'un concerne un patient atteint de maladie périodique qui a survécu 24 mois à la transplantation rénale et chez qui la biopsie rénale faite 12 mois après la transplantation n'avait décelé aucune trace d'amylose, l'autre est celui d'une amylose secondaire à une ostéomyélite. La mort est survenue 5 mois après la transplantation des suites d'une infection. Le contrôle anatomique n'a pas trouvé d'amylose dans le rein transplanté. Les résultats sont surprenants et n'ont encore reçu aucune explication en termes d'immunologie cellulaire ou humorale.

. . .
. .
.

V.- RAPPORTS ENTRE AMYLOSE ET MYELOME

Les observations d'amylose rénale que nous avons rapportées ne manquent pas de soulever une discussion qui a été abordée par de nombreux auteurs: celle d'une éventuelle parenté entre l'amylose et le myélome.

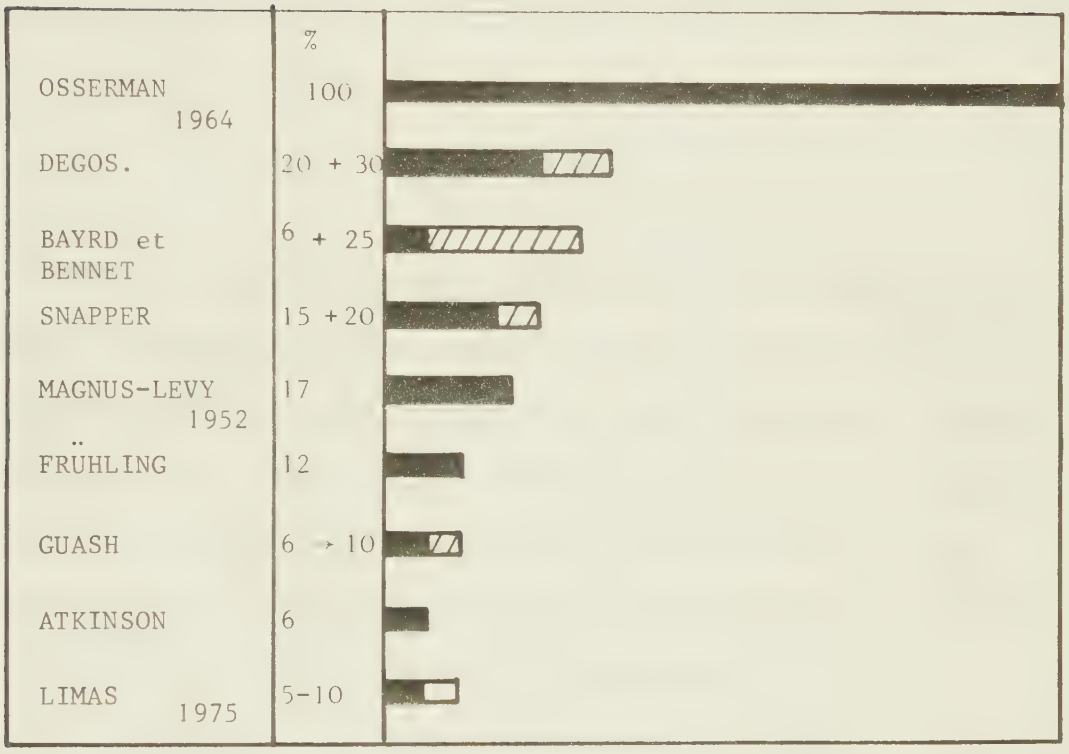
Parmi les six observations de notre premier groupe nous avons en effet pu mettre en évidence cinq fois une gammapathie monoclonale, et quatre fois une plasmocytose élevée.

La gammapathie monoclonale était faite dans trois cas (observations 1, 3 et 6) d'une chaîne légère λ présente dans le sérum sanguin et dans l'urine. Son taux est resté faible (inférieur à cinq grammes) au cours de l'évolution de la maladie. La protéine n'a jamais été thermosoluble et n'a pu être découverte que grâce à l'immuno-électrophorèse. Dans les deux autres cas on a trouvé une immunoglobuline monoclonale IgG λ (observations 2 et 4) dont le taux sérique était de 5g/L et de 14g/L, stable au cours de la maladie. Dans tous ces cas le taux des immunoglobulines IgG était diminué, mais la signification de cette diminution reste douteuse en raison de l'existence d'un syndrome néphrotique.

La plasmocytose médullaire a été observée dans les cas 1 (11%), 2 (18 à 26%), 4 (10%), et 6 (1 à 26%). Il s'agissait de plasmocytes normaux, non tumoraux, sauf dans le cas de l'observation No 6 où le doute était permis.

Chez aucun de nos malades nous n'avons pu déceler de lésions

FREQUENCE DE L'AMYLOSE DANS LE MYELOME



- TABLEAU N° 24 -

osseuses évocatrices d'un myélome. Dans l'observation No 3 on a constaté, seulement après trois ans d'évolution, une décalcification diffuse qui peut fort bien être mise sur le compte de l'insuffisance rénale, et qui histologiquement n'était pas myélomateuse.

La vitesse de sédimentation globulaire était très accélérée (100-110 à la première heure) dans toutes les observations sauf l'observation No 5 où n'existaient ni gammapathie monoclonale ni syndrome néphrotique.

'Amylose est-lle un rélome?

Il y a longtemps que des observateurs ont été frappés par la fréquence des dépôts amyloïdes chez les sujets atteints de myélome multiple, et par la topographie de ces dépôts, cardio-neuro-digestive c'est-à-dire très comparable à celle des maladies amyloïdes primitives. Dès 1931-1934 Magnus-Lévy sur 150 cas de myélome rapportait 29 cas d'association avec l'amylose, et émettait l'hypothèse d'une production de substance amyloïde par les cellules plasmocytaires (127).

La fréquence avec laquelle l'amylose est rencontrée au cours du myélome a été par la suite diversement appréciée par les auteurs. (voir tableau N° 24)

---

asmocytose

D'autre part on avait dès les années 1960 souligé la fréquence d'anomalies plasmocytaires dans la maladie amyloïde primitive, anomalies qui pouvaient être rapprochées de celles qui caractérisent le myélome. Kyle (1961) étudiant la moëlle osseuse dans 44 amyloses primitives avait trouvé 28 cas de plasmocytes d'allure myélomateuse, 13 cas moins

typiques mais dans lesquels les plasmocytes avaient une anomalie, et 8 cas de plasmocytose morphologiquement normale. Il ajoutait: "Si l'amylose primitive et l'amylose associée au myélome sont deux entités différentes, les tests permettant de les distinguer restent à découvrir".

mmapathie
noclonale

La découverte, de plus en plus fréquente aussi, d'une gammapathie monoclonale au cours d'amyloses primitives ou secondaires, allait conduire Osserman et son équipe, à partir de 1964, à reprendre les idées de Magnus-Lévy. En 1964 Osserman (139) avait trouvé 40 gammapathies sur 43 amyloses. En 1967 il rapportait 68 cas de gammapathie sur 75 amyloses (146). Il en concluait que myélome et amylose primitive devaient relever tous deux d'une dyscrasie plasmocytaire, avec production anarchique d'une immunoglobuline dont les dépôts dans les tissus étaient à l'origine de la substance amyloïde. (93,94,95).

Les faits rapportés par Osserman devaient être partiellement confirmés dans diverses publication: (v. tableau N° 25,26 page 82)

Cependant Cathcart (38), Benditt (19) et coll., Muckle n'avaient pas trouvé de quantités significatives d'immunoglobulines dans leurs extraits de substance amyloïde, et Cohen affirmait que des immunsérums anti-immunoglobulines humaines ne se fixaient pas sur les fibrilles amyloïdes (44). Cagli et coll., en injectant de la substance amyloïde humaine à l'animal ne réussisaient pas à provoquer chez celui-ci l'apparition d'anticorps réagissant avec les immunoglobulines.

Les idées d'Osserman restaient donc très discutées, et n'avaient pas reçu de preuve scientifique véritable, lorsque dans les années 1970 Glenner et son équipe (71 à 77 bis) démontrèrent que les fibrilles amyloïdes étaient en très grande partie formées de portions

variables de chaînes légères d'immuno-globulines, sur les arguments suivants:

1. La stricte identité entre la fibrille amyloïde et le fragment amino-terminal d'une chaîne légère d'immunoglobuline chez quelques patients atteints d'amylose primitive.

2. La similitude antigénique "idiotypique" (chaque individu fait sa propre substance amyloïde).

3. La possibilité de former des fibrilles amyloïdes par clivage protéolytique de certaines protéines de Bence-Jones (59, 63, 72, 122).

4. La formation de fibrilles amyloïdes par le traitement thermique de certaines protéines de Bence-Jones.

Bien des arguments rapprochaient donc l'amylose du myélome. On avait d'ailleurs rapporté un certain nombre d'observations dans lesquelles les signes hématologiques et osseux du myélome s'étaient démasqués tardivement, plusieurs années parfois après le début d'une amylose. Apitz, depuis 1940, proclamait que les liens entre myélome et amylose étaient tels, qu'une maladie amyloïde primitive cachait toujours un myélome latent qui ne s'extérioriserait que plus tard ou serait découvert à l'autopsie.

---

iscussion

Des travaux plus récents ont montré que les choses n'étaient pas si évidentes. S'il y a manifestement des points de coïncidence qui rapprochent myélome et amylose, la confrontation des données cliniques,

anatomiques, chimiques et immunologiques apportées par les publications de ces dernières années ne permet plus d'adhérer à l'idée d'une assimilation pure et simple.

tique des tistiques

Même la signification de l'association myélome-amylose mérite d'être reconsidérée dans un esprit plus critique. Limas et Coll., (119) ont récemment entrepris une étude systématique de la fréquence, de l'extension et de la distribution des dépôts amyloïdes, d'une part chez 35 malades morts avec un myélome confirmé, d'autre part chez 138 sujets dans la même catégorie d'âge, décédés d'affections cardio-vasculaires ou d'épithéliomas (les processus lympho-prolifératifs ayant été exclus).

lose sénile

Ces deux groupes se sont révélés tout à fait comparables. La substance amyloïde prédominait dans le coeur, le pancréas et le cerveau, localisations habituelles de l'amylose sénile (Schwartz). La seule différence notable a été l'existence chez quelques myélomateux d'infiltration amyloïde autour des amas plasmocytaires médullaires, et la présence de cylindres tubulaires rénaux ayant les propriétés tinctoriales et la structure fibrillaire en microscopie électronique, caractéristique de la substance amyloïde: ceux-ci n'ont jamais été vus dans le groupe des sujets indemnes de myélome.

Il est donc très probable que l'incidence du myélome sur la production d'une amylose a été exagérée dans le passé, parce qu'on a négligé ou sous-estimé la banalité de l'infiltration amyloïde sénile.

smocytose

Les arguments tirés de la plasmocytose sanguine et médullaire sont, eux aussi, discutables. Entre la prolifération plasmocytaire pathologique et la réaction plasmocytaire banale, la distinction sera toujours difficile à faire, lorsque les plasmocytes ont une physionomie

FREQUENCE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES DANS QUATRE SERIES D'AMYLOSE PRIMITIVE

AUTEURS	Nb de cas d'amylose "1"	%	Gammapathie monoclonale sérique et IgG IgA. IgM. B.J.	G.M. urinaire
CATHCART (1972)	14	50	4 IgG K 2 IgG L	1 BJ.L
BARTH (1969)	15	60	1 IgG 2 IgA 1 IgG +BJL 4 BJK 1 IgM +BJL	
ALY (1968)	8	100	8	
BEAUFILS	20	20	2 IgG 1 IgG + 1 IgA + 1 IgD	.IgG + IgA + IgD +

- TABLEAU N° 25 -

GAMMAPATHIE MONOCLONALE	S. AMYLOIDE (DISTRIBUTION) Groupe I ※	G. Mixte	Groupe II †	Localisée	Total
					21
BJK	17	3	1	1	21
BJL	19	6			25
IgG		4	5	1	10
IgG + BJK	3				3
IgG + BJL	5	4			9
IgA	4	2	1		7
IgA + BJK	1				1
IgA + BJL	1				1
IgD		1			1
IgD + BJL		1			1
IgM		4	2	1	7
IgM + BJK		1		1	2
Absence de gammapathie monoclonale	0	4	8		12
TOTAL	50	30	17	3	100

※ Coeur, langue, intestin † Foie,rate, rein.

FREQUENCE DE LA GAMMAPATHIE MONOCLONALE DANS DIFFERENTS "GROUPES D'AMYLOSE" (Osserman, 1975)

- TABLEAU N° 26 -

normale. Une plasmocytose élevée peut être observée dans un grand nombre de circonstances: infections, suppurations, maladies inflammatoires, parasitoses, cancer, et simplement sénilité. Inversement, la plasmocytose manque dans nombre de cas d'amylose primitive (par exemple dans nos observations 3 et 4).

mapathie
oclonale

Quant à la gammapathie monoclonale, il ne faut pas perdre de vue qu'elle aussi est inconstante dans l'amylose, contrairement aux premières publications d'Osserman. Arisz L. (1967) (7) ne trouve aucune anomalie des immunoglobulines dans 15 cas d'amylose primaire et 11 cas d'amylose secondaire. Barth et coll., (1969) (15) ne trouvent une gammapathie monoclonale que chez 9 malades d'une série de 15 amyloses primitives. Cathcart (1972) (38) rapporte 7 cas de gammapathie monoclonale dont une seule à chaîne légère (protéine de Bence-Jones) parmi 14 amyloses primitives; il n'en a trouvé aucun cas dans une série de 33 amyloses secondaires. Richet (1974) (18) n'a trouvé aucune gammapathie monoclonale parmi 47 amyloses secondaires et n'en trouve que quatre cas sur 20 amyloses primitives. (voir tableaux 25 et 26 page 82).

Il est encore intéressant de noter qu'aucune anomalie des immunoglobulines n'a été décrite dans les amyloses animales, spontanées ou expérimentales. (4,18,44).

Enfin, il y a une catégorie de maladies amyloïdes qui ne comporte pas de gammapathie: c'est celle des amyloses familiales. Elles sont moins exceptionnelles qu'on pourrait croire, et il en a été identifié d'assez nombreuses variétés.

SYNONYMES de : GAMMAPATHIES MONOCLONALES BENIGNES (ASYMPTOMATIQUES)

SYNONYMES	AUTEURS	ANNEE
Hyperglobulinémie essentielle	Waldenström	1952
Paraprotéinemie benigne	Olhagen-Liljestrand	1955
Paraprotéinémie non myélomateuse	Smith	1957
Yl Syndrome	Knedel	1958
Syndrome dysgammaglobulinémique	Hammack et Coll.	1959
Dysprotéinémies atypiques	Creyssel et Coll.	1959
Myélome asymptomatique	Baker-Martin	1959
Hypergammablobulinémie bénigne	Waldenström	1961
Paraprotéinémie transitoire cryptogénétique	Shobel-Wewalke	1961
Hyperdysglobulinémie essentielle	Olmer et Coll.	1961
Paraprotéinémie facultative	Spengler et Coll.	1961
Gammapathie monoclonale d'étiologie inconnue	Osserman-Takatsuki	1963
Paraprotéinémie rudimentaire	Märki-Wuhrman	1963
bénigne, essentielle non macromolecul., hyperglobul.	Waldenström	1964
Paraprotéinémie secondaire	Viveback-Drivsholm	1964
Paraprotéinémie idiopathique	Radl-Masopust	1964
Paraprotéinémie d'accompagnement	Riva	1964
Paraprotéinémie paucisymptomatique	Huhnstock et Coll.	1964
Dysprotéinémie pseudomyélomateuse	Laroche et Coll.	1964
Paraprotéinémie essentielle ou isolée	Brittinger-Konie	1965
Dysglobulinémie essentielle ou atypique	Derycke et Coll.	1965
Paraprotéinémie atypique	Klemm et Coll.	1965
Discret composant gammaglobulinique (M)	Hällen	1966
Hypergammaglobulinémie monoclonale asymptomatique	Allensmith-Chandor	1966
Plasmocytose non myélomateuse avec dysprotéinémie	Azar	1968
Désordres immunoglobuliniques benins : primaire et secondaire.	Michaux-Heremans	1969
Immunoglobulinémie monoclonale non myélomateuse	Zawadzki-Edwards	1972
Dyscrasie plasmocytaire asymptomatique	Isobe-Osserman	1972

(d'après RITZMANN (SE : 1975)

- TABLEAU N° 27 -

uapathies
oclonales
nignes"

On sait bien maintenant d'autre part, grâce à la pratique courante des analyses électrophorétiques et immuno-électrophorétiques, que la découverte d'une gammapathie monoclonale n'est pas synonyme de myélome ou de maladie de Waldenström (48). Elle a été observée dans divers états pathologiques, et des sujets apparemment sains en sont parfois porteurs, avec une fréquence qui croît avec l'âge. Waldenström le premier avait signalé cette éventualité en 1952, en parlant d' "hyperglobulinémie essentielle" (181), à partir de 1961 il employa l'expression "gammapathie monoclonale bénigne" (voir tableau N° 27 page 84) qui a prévalu sur les divers synonymes proposés par divers auteurs. (Voir tableau des synonymes)

J. Hallen (80) a décelé des paraprotéines IgG et IgA chez près de 3% de 570 personnes considérées comme bien portantes et âgées de plus de 70 ans. La poursuite de son enquête, menée par Axelson (9,10) chez les 100.000 habitants d'un district de Suède, a confirmé les résultats initiaux, et montré l'augmentation de fréquence de la gammapathie monoclonale avec l'âge. Dans une population normale au-dessus de 25 ans l'incidence moyenne de la gammapathie monoclonale est de l'ordre de 0,9%. Mais elle est de 0,2% à 40 ans et de 5,7% à 90 ans. La fréquence est plus grande chez l'homme que chez la femme (pour la tranche d'âge entre 40 et 90 ans, 0 à 9,2% chez les hommes; 0,5 à 1,6% chez les femmes). Ainsi la découverte d'une gammapathie monoclonale est beaucoup plus fréquente que celle d'un myélome (0,01 à 0,02% dans une population adulte). (voir tableaux n° 28-29)

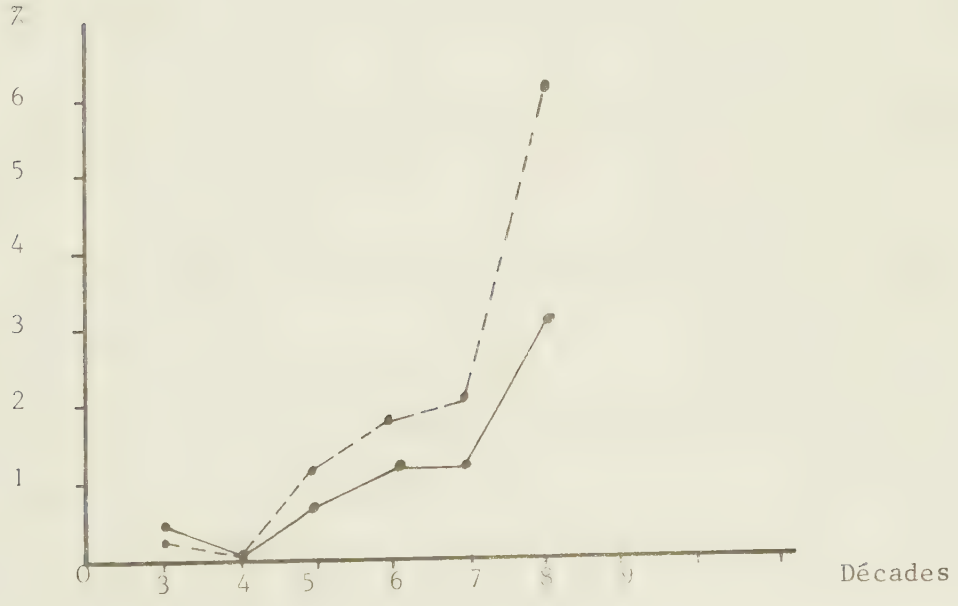
Il existe par conséquent des gammapathies monoclonales bénignes, asymptomatiques. Elles ont figuré pour 30% dans les 673 cas de gammapathie monoclonale de Ritzmann Stephan E. et coll., (1975), dans

FREQUENCE DES PICS MONOCLONAUX					
POPULATION	Nb de MALADES de - 30 ans	Nb de PICS IgG	%	Nb de Pics IgM	%
NORMALE *	6 400	39	0,6	3	0,05
CANCERS †	5 043	31	0,6	1	0,01
Hodgkin et Lymphome nodulaire	510	4	0,8	0	0
Lymphome-diffus ■	640	11	1,7	29	4,5

* d'après Axelson .V. 1964
† " Migliore.A. 1968
■ d'après Alexanian (R) 1975

(les patients atteints d'un lymphome ont été exclus)

- TABLEAU N° 28 -



Fréquence comparée d'une gammapathie monoclonale dans une population
1) NORMALE (---) d'après Axelson.V.
2) de CANCEREUX (——)... Migliore.A.

- TABLEAU N° 29 -

d'autres séries publiées elles sont évaluées de 8% à 63% (40,48,111,107, 108,109,131,147,149,152,182,184).

Dans la majorité des cas il s'agit d'IgG, d'IgA ou d'IgM, sans protéine de Bence-Jones associée.

itères de
nignité

La difficulté est d'affirmer la bénignité d'une gammapathie monoclonale. Bien qu'elle soit exceptionnelle la révélation ultérieure d'un myélome n'est pas impossible, - de 1 à 16 ans après la découverte de la gammapathie. Quelques exemples d'une telle évolution ont été rapportés dans la littérature. (55,100,135,144).

On a, bien entendu, tenté de définir des critères de différenciation entre gammapathies monoclonales malignes (myélome, Waldenström, leucémie lymphoïde chronique) et gammapathies monoclonales bénignes. Ces critères, qui ne sont donnés qu'avec des réserves, sont, en faveur de la bénignité: (29,40,48,131,152,180)

1° L'absence de lésions ostéolytiques.

2° Une protidémie totale non augmentée, ou du moins inférieure à 90g/L.

3° Une gammapathie d'un taux inférieur à 20g/L et le plus souvent à 10g/L.

4° Une plasmocytose médullaire modérée, inférieure à 20% et la plus souvent inférieure à 10%.

5° L'absence habituelle de protéinurie de Bence-Jones.

Récemment certains auteurs ont souligné l'intérêt d'étudier la répartition des B-lymphocytes et des T-lymphocytes. Lindstrom (120)

étudiant 46 cas de myélome et 14 cas de gammapathie monoclonale bénigne a relevé une diminution très significative du pourcentage des B-lymphocytes dans le cas de myélome, alors que ce pourcentage n'est pas modifié dans ses gammapathies monoclonales bénignes. (33).

Des différences dans la répartition des antigènes tissulaires HL.A et W auraient également été mises en évidence (152); leur signification, si le fait est confirmé, resterait à démontrer.

De nombreux auteurs n'ont pas manqué de faire observer que les critères des bénignité dont nous venons de parler sont souvent présents dans les amyloses primitives (Cohen, Cathcat, etc...).

téine de ce-Jones

Par contre un signe généralement considéré comme un critère de malignité, c'est l'existence d'une protéine de Bence-Jones isolée, dans le sang et dans l'urine. Quelques publications récentes font état de gammapathies monoclonales à protéine de Bence-Jones dont l'évolution serait restée bénigne pendant plusieurs années, mais il y avait dans tous ces cas une gammapathie IgG ou IgA associée (101,103). Rappelons à ce propos que les chaînes légères sont dans le sang normalement synthétisées en plus grande quantité que les chaînes lourdes (Frenkel 175,144,100), et que des traces de l'ordre de 40 à 60millig/24^{h} des deux chaînes légères κ et λ sont présentes dans les urines de sujets normaux. Par ailleurs, comme le soulignent Marvin J. Stone et Eugène P. Frenkel (mai 1975) dans leur étude qui porte sur 35 malades atteints de maladies des chaînes légères (7 amyloses et 28 myélomes), les amyloses avec protéine de Bence-Jones sont remarquables par la diffusion de l'infiltration amyloïde, aussi par la rareté des phénomènes de lyse osseuse, les chiffres particulièrement bas de l'albuminémie, enfin et surtout par une évolution plus courte et plus grave. (protéine de Bence-Jones et S. de Fanconi p. [illegible] et plus loin: néphropathie du myélome.)

ine diver-
de la
tance
oïde?

Glenner a démontré, nous l'avons vu, que la fibrille amyloïde de certaines amyloses primitives était en grande partie formée de portions variables d'immunoglobulines, et que l'on pouvait obtenir des fibrilles amyloïdes par digestion protéolytique de protéine de Bence-Jones in vitro. Mais, d'une part, dans les amyloses primitives s'accompagnant de gammapathie monoclonale la protéine de Bence-Jones est loin d'être constante (1 seule protéine de Bence-Jones pour 51 cas d'amylose dont 14 amyloses primitives dans le rapport de Cathcart; d'autre part, comme l'écrit Glenner, "Nous avons conclu que des fibrilles ayant les caractères des fibrilles amyloïdes pouvaient être crées à partir de certaines protéines de Bence-Jones, mais non de toutes" (72,105). Toutes les protéines de Bence-Jones ne sont donc pas "amylogènes".

Le lien entre la substance amyloïde et les immunoglobulines est donc loin d'être constant et n'est sans doute pas obligatoire. Il y a des substances amyloïdes qui semblent bien n'avoir aucun rapport avec les immunoglobulines. C'est apparemment le cas de la substance amyloïde des amyloses secondaires, de celle de la maladie périodique, et de l' "apud-amyloïd" qui n'a ni tryptophane ni tyramine, contrairement à l' "immunamyloïd" étudiée par Glenner.

ropathie du
lome et
ropathie
loïde

Il est enfin permis de prendre en considération des faits que chacun a eu l'occasion d'observer: la simple comparaison entre les néphropathies de l'amylose et les néphropathies du myélome suggère que l'assimilation de ces deux affections est abusive.

L'atteinte rénale au cours des myélomes est extrêmement fréquente puisqu'une protéinurie s'y rencontre dans 60 à 88% des cas. Il s'agit d'une protéinurie sélective, c'est-à-dire constituée uniquement ou

principalement de la gammapathie monoclonale.

A l'origine de cette néphropathie de nombreux facteurs qui ne sont pas l'amylose peuvent être incriminés: l'hypercalcémie (30% des myélomes de Kyle R. A.[100]), l'hyperviscosité, l'hyperuricémie, la pyélonéohrite, l'infiltration plasmocytaire de l'interstitium, la déshydratation responsable avec l'urographie intraveineuse de nombreux cas d'insuffisance rénale aiguë et surtout l'existence de cylindres intratubulaires entourés d'une réaction inflammatoire et macrophagique. Les cylindres semblent (116,100,117) constitués d'albumine, d'IgG mais principalement de la protéine de Bence-Jones urinaire présente dans environ 50% des myélomes (Frenkel 173 Kyle, R.A. 100). (Rappelons à ce propos qu'une protéinurie de Bence-Jones peut se rencontrer dans diverses circonstances autres que le myélome et l'amylose; la macroglobulinémie de Waldenström, la leucémie lymphoïde chronique, certains lymphomes et syndromes de Fanconi de l'adulte. La détection d'une protéine de Bence-Jones réclame une électrophorèse et une immunoélectrophorèse avec des urines concentrées 50 à 100 fois. En effet, le test de thermosolubilité n'est pas fiable; il ne trouve que 50% des protéines de Bence-Jones authentifiées par ces deux examens et donne environ 20% de faux résultats positifs (Perry Mc 144).

La néphrotoxicité de ces chaînes légères, du moins de certaines d'entre elles, semble démontrée par les faits suivants: la très grande fréquence de l'atteinte rénale dans les maladies des chaînes légères, (Stone et Frenkel [illegible], Kyle, R.A. [illegible]), et les études expérimentales chez l'animal (Shuster J. et al. 163 , Clyne et al. 41). Cependant la certitude de la néphrotoxicité des chaînes légères n'est pas encore acquise (Heptinstall). Il n'existe pas dans ces conditions (avec les facteurs que nous venons de voir) de syndrome néphrotique.

Les choses changent lorsque l'amylose s'ajoute au myélome. Il est peu probable que le myélome, bien qu'on le présente classiquement comme une cause fréquente de syndrome néphrotique, puisse en être responsable tant qu'il est seul. Lorsqu'une protéinurie non sélective, c'est-à-dire constituée des différentes portions de protéines (dont l'albumine) survient, et surtout dès qu'existe un syndrome néphrotique, l'amylose est presque certaine (Bamberger, J., et coll. 12 , Ooi, B.S. et coll.,136 , Verroust, P., et coll., 179, Cauchie, C.H., 39 , Rosen, S., et coll.153 , 154 Larcan, (A) et coll., 110, Kahn (T), 23,47,83,84,85,98 et 190)

Mais cela n'est le fait que de certains cas de myélome. Bamberger ne relève que deux cas de syndrome néphrotique dans une série de 19 myélomes; Verroust n'en a trouvé aucun dans une série de 14 myélomes dans laquelle l'histologie a trouvé une fois une amylose glomérulaire. Larcan a rapporté 5 cas de myélome avec syndrome néphrotique, deux fois le syndrome néphrotique était en rapport avec une amylose rénale prouvée par biopsie, Drivsholm (A)(59) n'a trouvé aucun cas d'amylose rénale dans 37 autopsies de myélomes. Heptinstall n'en a rencontré que deux cas dans son expérience. L'amylose rénale apparaît donc très rare dans le myélome pour la majorité des auteurs. (17,56,87,88,100,112,117,11_,154,156,172) et ce malgré la découverte dans des myélomes (Limas 119, Vassar 178, Abrahams et Lévi 116) de cylindres intra-tubulaires prenant les colorations de la substance amyloïde et ayant une structure fibrillaire au microscope électronique.

On a l'impression de se trouver devant deux types de néphropathies foncièrement différents l'un de l'autre, susceptibles de s'ajouter l'un à l'autre dans une proportion relativement faible de cas.

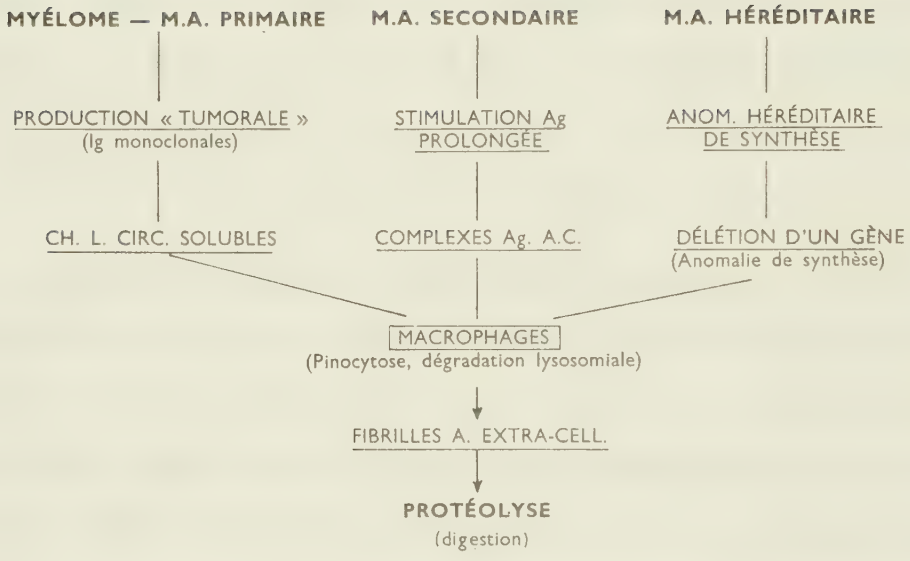


Fig. 1
Pathogénie des diverses variétés étiologiques de maladie amyloïde.

(Rev - Prat. (Paris), 1974,24. 1843-1994.)

VI.- AMYLOSE ET IMMUNOPATHIE

iations

unitaires

Pour toutes les raisons qui viennent d'être examinées, il apparait que les faits cliniques et biologiques qui rapprochent l'amylose du myélome ne doivent pas faire conclure à une similitude entre deux "entités", mais plutôt être traduits en termes de parenté entre deux mécanismes physiopathologiques.

Ce que prouvent les travaux de Glenner c'est que la substance amyloïde, dans certaines variétés d'amylose, dérive vraisemblablement d'immunoglobulines monoclonales. Ce qu'indique la constatation au cours des amyloses primitives d'une plasmocytose médullaire et d'une paraprotéine, ce n'est pas que l'amylose et le myélome ne font qu'un, c'est que l'un et l'autre traduisent des perturbations du même système immunitaire.

Nous nous trouvons devant un important chapitre de pathologie qui ne pouvait être compris avant les travaux de laboratoire modernes. C'est le chapitre des déviations immunitaires, qui ont des composantes cellulaires et des composantes moléculaires. Ces immunopathies dont les unes sont "bénignes", les autre "malignes" ont probablement diverses causes possibles. Mais quelle que soit la cause elles peuvent se présenter sous des aspects différents pour des raisons qui ne sont encore pas bien connues.

schéma

vient

ssible

Ainsi peut-on se représenter, comme le propose M. Lagrue, que le myélome et l'amylose primitive sont deux aspects d'une sécrétion pathologique de chaînes légères monoclonales, la différence entre leurs expressions cliniques respectives résultant probablement de la structure moléculaire de la chaîne légère. Une anomalie du gène régulateur de la synthèse des immunoglobulines serait responsable des amyloses héréditaires (voir tableau n° 30 page 92).

La substance amyloïde des amyloses secondaires serait une conséquences de l'accumulation engrande abondance de complexes antigène-anticorps induits par des stimulations antigéniques prolongées.

ylose et
ncer

Une telle conception permet peut-être par surcroît de chercher une explication à la coexistence assez souvent signalée d'un cancer épithélial avec une gammapathie monoclonale, et avec une amylose généralisée (nous en avons des exemples dans nos observations 7 et 8). La fréquence d'une telle association est diversement estimée par les auteurs. Dahlin (1949) évaluait à 23% l'incidence de l'amylose chez les porteurs de tumeurs malignes. Lamotte et coll., (1971) relevait 1 à 6% de carcinomes dans "l'étiologie" de l'amylose. D'autres statistiques donnent plus de détails mais sont peu comparables les unes aux autres: Battoglia (1964) 14,6% de carcinomes dans 252 amyloses non myélomateuses, Kinball (1961) 6 épithéliomas sur 16 maladies amyloïdes, Van Cauwenberge (1965) 15 carcinomes sur 557 amyloses.

Trois types de tumeurs sont nettement plus fréquents:

1°) Le cancer du rein (8,11,126) (principalement l'épithélioma à cellules claires). Paraf et coll. (142) en avaient recensé 49 cas en 1969. La fréquence de l'association cancer du rein - amylose est estimée à 3,2% pour Paraf (2% pour Penman ( ), 2,9% pour Berger (22,150).

2o) les tumeurs du tube digestif. (66 - 99 - 126 - 185)

3o) les tumeurs des glandes endocrines, et particulièrement l'épithélioma médullaire de la thyroïde.

Il est intéressant de constater que la disparition de la gammapathie monoclonale est exceptionnelle (27,181,132,) après exérèse du cancer, ce qui peut suggérer qu'il n'y a pas de lien direct entre eux ; (tandis que l'amylose - sauf l'amylose rénale - peut régresser complè-

tement (142]]. Mais on pourrait imaginer que cancer et gammapathie procèdent l'un et l'autre d'une déficience de l' "immunité de surveillance" selon la conception de Burnet. Une déficience du même ordre pourrait être supposée dans la genèse des amyloses et notamment de l'amylose sénile. (97).

Cependant, l'association cancer-gammapathie monoclonale, ne paraît pas statistiquement significative. Hallen (80) souligne qu'un cancer n'est pas plus souvent décelé à l'autopsie des malades avec gammapathie monoclonale que dans une population-témoin. Alexanian (3) Carrel (36) font la même constatation. (voir tableau N° 29)

acteurs liés
i terrain

Il ne faut pas nous dissimuler notre ignorance des facteurs susceptibles de présider au "choix" qui s'effectue entre telle ou telle expression anatomo-clinique des désordres immunitaires. Peut-être ces facteurs dépendent-ils de la cause première, inconnue, qui introduit le processus? Peut-être dépendent-ils surtout du "terrain".?

Un élément qui certainement a de l'importance, c'est l'influence du vieillissement. Chez l'homme la fréquence de l'amylose, et du myélome, augmente considérablement avec l'âge. Il existe des dépôts amyloïdes séniles, presque physiologiques. Chez l'animal les amyloses spontanées, observées par exemple chez la souris ou le hamster doré, sont aussi des maladies de la vieillesse. (14 -16)

Il y a d'autre part beaucoup de raisons pour penser qu'un facteur génétique conditionnant ou favorisant la formation de chaînes polypeptidiques anormales, doit intervenir. Il se pourrait même que les "causes" supposée des déviations immunitaires ne soient que des facteurs occasionnels dévoilant une tare génétique latente. En faveur de cette idée

plaident évidemment les maladies amyloïdes familiales.

ladies amy-
ïdes
miliales

La plus importante de ces amyloses familiales reste celle de la Maladie Périodique (Familial Mediterranean fever) qui, comme on sait, atteint des individus de race sémitique ou arménienne de la région méditerranéenne, et évolue durant une très longue période de vie avec des crises douloureuses abdominales espacées. La maladie se complique d'amylose dans 25 à 30% des cas. Mais le point le plus intéressant est que l'on a pu distinguer deux variétés phénotypiques de cette maladie, dont l'une s'accompagne régulièrement d'amylose rénale: tout se passe comme s'il y avait association de deux anomalies génétiques. (105,106 42,171).

D'autres amyloses héréditaires sont caractérisées par la prédominance des localisations neurologiques de l'amylose: neuropathie portugaise , neuropathies du Rukavina (154), de Van Allen cas de Meretoja et Teppo avec atteinte des nerfs crâniens

Muckle et Wells, ainsi que Black, ont observé un type particulier d'amylose familiale, accompagnée de surdité et d'urticaire.

Federicksen a décrit une cardiopathie amyloïde héréditaire Maxwell, Ostertag, Bergman, et dernièrement Alexander, ont rapporté d'autres variétés, à localisation rénale prédominante. (2 bis - 183)

La preuve que des anomalies transmissibles génétiquement créent les conditions d'une maladie amyloïde est donc abondamment fournie.

·loses expé-
ientales

Les observations faites au cours des amyloses expérimentales indiquent aussi le rôle important que peut jouer le "terrain" dans ces

maladies. Divers auteurs ont obtenu des dépôts de substance amyloïde chez les animaux de laboratoire par de multiples procédés. Le plus souvent on s'est servi d'injections répétées de Caséinate de soude, mais parfois aussi de vaccins, de bactéries, d'adjuvant de Freund, ou de protéines diverses. L'amylose expérimentale se localise avec prédominance au foie, à la rate ou au rein. Il semble que le dépôt de la substance amyloïde soit toujours accompagné et semble-t-il précédé d'une prolifération de cellules réticulo-endothéliales et plasmocytaires. (123,137,139,146)

Mais les expérimentateurs ont toujours noté de grandes dissemblances selon les races et les espèces, les lignées, et l'âge des individus, dans les résultats de leurs expériences.

On peut légitimement penser qu'il existe chez certains individus une prédisposition constitutionnelle aux maladies du système immunitaire.

Il est impossible de ne pas voir que l'étude de ces maladies contribue à nous imposer une optique nouvelle vis-à-vis de la nosologie.

e nosologie
uvelle

La cause (encore bien obscure dans les faits qui nous occupent), et la lésion (ici chimique, moléculaire), ne sont plus les éléments déterminants de la classification. La nosologie des déviations de l'immunité — comme celle d'ailleurs des maladies inflammatoires du collagène — est une nosologie physio-pathologique. C'est le mécanisme du processus que l'on cherche avant tout à mieux connaître, et c'est lui qui devient le fil directeur de la classification. Comme l'a dit M. Hamburger, la définition de la maladie doit être repensée.

connues

On ne peut cependant se dissimuler qu'il y a encore des obscurités, des lacunes, et même des contradictions, dans les notions récem-

ment acquises sur la maladie amyloïde. De qui interdit d'énoncer aujourd'hui des conclusions définitives sur la nosologie des immunopathies.

Au long de ce travail nous avons eu l'occasion de signaler quelques unes de ces incertitudes ou de ces inconnus. Il est certain que bien des questions importantes restent actuellement sans réponse.

Comment s'effectuent les dépôts de substance amyloïde? Est-ce une sécrétion locale par des cellules réticulo-endothéliales ou plasmocytaires? Est-ce la précipitation d'une substance circulante?

Puisque, de l'avis même de Glenner, la fibrille amyloïde ne provient pas toujours du matériel immunoglobulinique, quelles autres molécules polypeptidiques peuvent être à l'origine de l'amylose?

Quelle est la différence qui peut faire qu'une protéine de Bence-Jones est ou non "amylogène"?

Quel peut être le mode d'action du facteur génétique apparemment nécessaire à la production de la maladie?

Comment se fait-il que, d'après les observations de la plupart des auteurs, il n'y ait dans l'amylose rénale aucun parallélisme entre l'importance des lésions anatomiques et le degré de l'insuffisance rénale?

Etc... etc...

VII - C O N C L U S I O N

Nous avons étudié huit cas d'amylose rénale apparemment primitive et mis en évidence dans quatre d'entre eux une plasmocytose médullaire élevée, dans cinq une gammapathie monoclonale, dans deux la coexistance d'un cancer du rein.

A cette occasion nous avons revu la littérature concernant l'amylose. Les travaux récents sont d'un grand intérêt surtout ceux de Glenner et de Franklin qui ont apporté des preuves d'une notion extrêmement importante : la substance amyloïde peut tirer son origine de portions de molécules d'immunoglobulines, ou d'une protéine particulière (protéine A).

Cette acquisition n'éclaire pas seulement la pathogénie des maladies secondaires qui se présentent comme une conséquence possible de stimulations antigéniques très prolongées.

Elle permet aussi de mieux comprendre les maladies amyloïdes primitives et leur parenté avec le myélome qui a fait l'objet de nombreuses discussions. Myélome et amylose primitives peuvent apparaître comme deux aspects des déviations des processus immunitaires que traduisent la prolifération plasmacytaire et les anomalies des immunoglobulines. Il s'agit ici d'une catégorie de maladies dont les causes ne sont pas encore connues et qui occupent une place bien particulière dans une nosologie nouvelle, dont l'optique est physio-pathologique, et l'échelle est moléculaire.

Pourtant les faits découverts par Glenner n'expliquent pas entièrement la genèse de l'amylose et il est extrêmement probable qu'un facteur génétique prédisposant, dont l'intervention nous est suggérée par l'existence d'amyloses familiales, intervient dans toutes les

déviations du système immunitaire, et que la sénescence, elle-même responsable de dépôts amyloïdes, intervient aussi.

Il est prouvé d'autre part que dans certains cas la substance amyloïde peut provenir d'autres molécules protidiques que les immunoglobulines. C'est le cas par exemple de l'APUD amyloïde des cancers médullaires de la thyroïde et des insulinomes pancréatiques.

De notre étude on peut dégager par ailleurs quelques conclusions d'ordre pratique :

1) Tout syndrome néphrotique et même toute protéinurie surtout s'ils s'accompagnent d'une gammapathie monoclonale (en particulier une protéine de Bence-Jones) et/ou d'une plasmocytose médullaire élevée devraient faire envisager la possibilité d'une maladie amyloïde ou un "myélome avec amylose".

2) La coexistence d'un syndrome néphrotique et d'une insuffisance rénale sévère est très évocatrice de l'amylose rénale.

3) L'association d'un syndrome du canal carpien à une macroglossie est très évocatrice de l'amylose.

4) Les biopsies rectales, gingivales, hépatiques, sous-cutanées et médullaires peuvent aider au diagnostic d'amylose. La biopsie rénale est particulièrement fiable.

5) Le test de thermosolubilité peut être abandonné. Il ne détecte que rarement les protéines de Bence-Jones. L'électrophorèse des urines est elle aussi insuffisante. L'immunoélectrophorèse permet seule de mettre en évidence avec suffisamment de sécurité les protéines de Bence-Jones dans les urines comme dans le sang.

6) Dans tous les cas d'amylose primitive une enquête familiale doit être effectuée.

. . . .

. . .

.

VIII - B I B L I O G R A P H I E

1 - ABELS (D.), REED (W.B.) -
Fanconi-like syndrome. Immunologic deficiency, pancytopenia, and cutaneous malignancies.
Arch. Dermatol., Mars 1973, 107 (3), pp 419-423.

2 - ABRUZZO (J.L.), AMANTE (C.M.) and HEIMER (R.) -
Primary amyloïdosis with "monoclonal" immunoglobulin A proteinemia.
Amer.J. Med., 1968, 45, p.460.

2b- ALEXANDER (F.), ALKINS (E.L.) -
Familial renal amyloidosis.
Amer.J. Med. 1975, 59, pp 121-128.

3 - ALEXANIAN (R.) -
Monoclonal gammapathy in lymphoma.
Arch. Intern. Med, 1975, 135, pp 62-66.

4 - SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR L'AMYLOIDOSE, Groningen,1967.
Amyloïdosis.
1 volume, Excerp. Medica, Amsterdam.

5 - ANDERSON (P.J.), GLENNER (G.G.) -
Subscriber survey of the journal of histochemistry and cytochemistry 1972.
H. Histochem. Cytoch., Jul. 73, 21, 7, pp 674-675.

6 - ANDERSON (T.J.), BEWEN (J.W.) -
What is amyloïd ?
Scott. Med. J. Mar 74, 19, 2, pp 61-63.

7 - APITZ (K.) -
Die paraproteinosen (Uber die störing des Eiweisstoffwechsels bei plasmocytom) .
Arch. Path. Anat. 1940, 306, pp 631-699.

8 - ASK-UPMARK (E.) -
An amyloïdosis induced by tumours of the Kidnay.
Acta. Med. Scand. 1940, 104, p.512.

9 - AKELSON (U.), BACHMANN (R.) and HALLEN (J.) -
Frequency of pathological protein (M components) seria from an adult population.
Acta. Med. Scand., 1966, pp 179-235.

10 - AXELSSON (V.), BACHMAN (R.), HALLEN (V.) -
Frequency of pathological proteins (M components) in 6,995 seria from an adult population.
Acta. Med. Scand., 1966, 179, pp 235-247.

11 -AZZOPARDI (J.G.) and LEHNER (T) -
Systemic amyloïdosis and malignant disease.
J. Clin. Pathol., 1966, 19, p.539.

12 - BAMBERGER (J.) et Coll. -
Manifestations rénales du myélome multiple et de la macroglobulinémie essentielle.
Néphrologie - Collection Médico-Chirurg., Flammarion, 1974, pp 1247-1269.

13 - BARCLAY (G.P.T.), CAMERON (H.M.) and LOUGHRIDGE (L.W.) -
Amyloïd disease of the kidney and renal vein thrombosis.
Q.J. Med., 1960, 29, p.137.

14 - BARIETY (J.) -
Amyloïdosis .
Rev. Prat., 11 april 1974, 24 (21), pp 1845-1846, 1849-1850, 1853.

15 - BARTH (W.F.), WILLERSON (J.T.) WALDEMANN (T.A.) and DECKER (J.L.) -
Primary amyloïdosis : clinical, immunochemical and immunoglobulin metabolism studies in fifteen patients.
Amer. J. Med., 1969, 47, p.259.

16 - BAUMAL (R.), ACKERMANN (A.), WILSON (B.) -
Immunoglobulin biosynthesis in myeloma-associated and casein - and endotoxin - induced murine amyloïdosis.
J. Immunol. Jun 1975, 114, 6 , pp 1785-1791.

17 - BAYRD (E.D.) and BENNET (W.A.) -
Amyloïdosis complicating myeloma.
Med. Clin. North Amer., 1950, 34, p.451.

18 - BEAUFILS (M.), BLANCHON (F.), SALAZAR (H.) et RICHET (G.) -
L'amylose rénale découverte par la biopsie rénale (à propos de 67 cas).
Rev. Prat. (Paris), 1974, 24, pp 1913-1928.

19 - BENDIT (E.P.), ERIKSEN (N.) -
Chemical classes of amyloïd substance.
Amer. J. Pathol., 1971, 65, pp 231-249.

20 - BENSON (M.D.), COHEN (A.S.), BRANDT (K.D.), CATHCART (E.S.)-
Neuropathy, M components, and amyloïd.
Lancet, 4 jan 1975, 1, 7897, pp 10-12.

21 - BENSON (M.D.), SKINNER (M.), COHEN (A.S.)-
Antigenicity and cross-reactivity of denatured fibril proteins of primary, secondary and myeloma associated amyloïds.
J. Lab. Clin. Med., apr. 75, 85, 4, pp 650-659.

22 - BERGER (L.) and SINKOFF (M.W.) -
Systemic manifestations of hypernephroma.
Amer. J. Med., 1957, 22, p.791.

23 - BERGSTRAND (A.) et BUCLIT (H.) -
Electron microscopy and renal function in amyloïdosis of the kidney.
J. Path. Bacteriol., 1961, 81, pp 495-503.

23b- BERMAN (L.B.) and SCHREINER (G.E.) -
Clinical and histological spectrum of the nephrotic syndroma.
Amer. J. Med., 1958, 24, p.249.

24 - BERNHARDT (B.), VALLETER (M.), BROOK (J.) and LEJNICKS (I.)
Amyloïdosis with factor X deficienty.
Amer. J. Med. Sci, 1972, 264, p.411.

25 - BLACK (M.M.) -
The nature, pathogenisis and staining properties of amyloïd.
Brit. J. Dermatol.,Sept. 1972, 87, 3, pp 280-283.

26 - BLADEN (H.A.), NYLEN (M.U.) and GLENNER (G.G.) -
The ultrastructure of human amyloïd as revealed by the negative staining technique.
J. Ultrastruct. Res., 1966, 14, p.449.

27 - BOUCHACOURT (P.), BERGUE (A.),COULBOIS (J.) -
Maladie amyloïde et cancer. 1 observation.
Concours Med., 1974, 96, 16, p.2471.

28 - BOWMANN (H.) -
Acquired fibrinopenia.
Ann. J. Med., 1958, 24, p.367.

29 - BRANDT (K.), CATHCART (E.S.) and COHEN (A.S.) -
A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloïdosis.
Amer. J. Med., 1968, 44, p.955.

30 - BRANDT (K.D.), CATHCART (E.S.), COHEN (A.S.)-
Gonococcal arthritis. Clinical features correlated with blood, synovial fluid and genitourinary cultures.
Arthritis rheum.
Sept-Oct 1974, 17, 5, pp 503-510.

31 - BRANDT (K.D.), SKINNER (M.), COHEN (A.S.) -
Characterization of the mucopolysaccharides associated with fractions of guanidine-denatured amyloïd fibrils.
Clin. Chim. Acta, 30 sept. 1974, 55, 3, pp 295-305.

32 - BRICAIRE (H.), WECHGLER (B.), MESSING (B.) -
Amylose et glandes endocrines.
Rev. Prat. (Paris), 1974, 24, p.1961.

33 - BRICETTI (A.B.), CATHCART (E.S.), COHEN (A.S.) -
Lymphocyte transformation and amyloïdosis. An immunologic study of 14 patients with biopsy-proved disease.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1973, 44, 3, pp 349-357.

34 - BRIGGS (G.W.) -
Amyloïdosis.
Ann. Intern. Med., 1961, 55, p.943.

35 - CANOSO (J.J.), COHEN (A.S.) -
Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum.
Jul-Aug.74, 17, 4, pp 383-380.

36 - CARRELL (R.W.), COLLS (B.M.), MURRAY (J.T.) -
The signifiance of monoclonal gammapathy in a normal population.
Anat. N.Z.J. Med., 1971, 4, pp 398-401.

37 - CASTAIGNE (P.), CAMBIER (J.) et AUGUSTIN (P.) -
La neuropathie amyloïde.
La Presse Médicale, 1965, 73, 20, p.1171.

38 - CATHCART (E.S.), RITCHIE (R.F.), COHEN (A.S.), BRANDT (K.)-
Immunoglobulins and amyloïdosis. An immunologic study of sixty-two patients with biopsy-proved disease.
Amer. J. Med., Jan . 1972, 52, 1, pp 93-101.

39 - CAUCHIE (Ch.), KENIS (Y.), POTVLIEGE (P.), SMULDERS (J.), COMPEL (Cl.) et LAMBERT (P.P.) -
Les manifestations rénales des dysglobulinémies : les manifestations rénales du myélome.
J. Urol. Nephrol. (Paris), 1962, 68, p.41.

40 - CLAUVEL (J.P.), DANON (F.), SELIGMAN (M.) -
Immunoglobulines monoclonales décelées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström.
Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1971, 11, p. 677.

41 - CLYNE (D.H.), BRENDSTRUP (L.), FIRST (M.R.) and al. -
Renal effects of intraperitoneal Kappa chain injection: induction of crystals in renal tubular cells.
Lab. Invest., 1974, 31, p.131.

42 - COHEN (A.S.) -
Amyloïdosis.
New England J. Med., 1967, 277, pp 574-583 et 628-638.

43 - COHEN (A.S.), CANOSO (J.J.) -
Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus-status 1972.
Arthritis Rheum, sep.-oct. 1972

44 - COHEN (A.S.), CATHCART (E.S.) -
Amyloïdosis and immunoglobulins.
Adv. Intern. Med., 1974, 19, pp 41-55.

45 - COHEN (A.S.), SHIRAHAMA (T.) -
Electron microscopic analysis of isolated amyloïd fibrils from patients with primary, secondary and negative staining techniques.
Isr. J. Med. Sci, jul. 1971, 9, 7, pp 849-856.

45b- COHEN (J.J.), LESSIN (L.S.), HALLAL (J.) and BURKHOLDER (P.) -
Resolution of Primary amyloïdosis during chemotherapy.
Ann. of Intern. Med., 1975, 82, pp 466-473.

45t- COHEN (A.S.), BRICETTI (A.B.), HARRINGTON (J.T.) and MANNICK (J.A.) -
Renal transplantation in two cases of amyloïdosis.
Lancet, 1971, 2, p.513.

46 - CONN (R.B.) and SUNDBERG (R.D.)-
Amyloïd disease of bone narrow : diagnosis by sternal marrow aspiration aspiration.
J. Path., 961, 38, pp 61-71.

47 - DALL'AGLIO (P.), OLIVETTI (G.), MIGONE (L.) -
Correlations between immuno-histochemical and ultrastructural findings in nephrology.
Minerva Nefrol., Jul-oct. 1973, 20, 4, pp 211-225.

48 - DANON (F.), CLAUVEL (J.P.), SELIGMANN -
Les paraprotéines de type IgG et IgA non myélomateuses.
Rev. Fr. Etud. Clin. Biol., 1967, 12, pp 681-701.

49 - DEBRAY (Ch.) et BERMAN (H.) -
Les amyloses digestives.
Rev. Prat. (Paris), 1974, 24, p.1929.

50 - DEBRAY (Ch.), CERF (M.), MARCHE (Cl.) et DORF (G.) -
Diarrhée grave avec dénutrition au cours de l'amylose.
A propos de deux observations.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1968, 57, pp 809-819.

51 - DECHENNE (C.), LAMBERT (P.H.), SALMON (J.), ACOLTY (J.), CHANTRAINE (J.M.), DASSIS-BEAUJEAN (M.), GODON (J.P.) -
Correlations between the histological,immunological and clinical data obtained in analysis of 354 renal biopsies.
Minerva Nefrol. Jul-Oct 1973, 20, 4, pp 252-264.

52 - DIXON (H.M.) -
Renal amyloïdosis in relation to renal insufficiency.
Amer. J. Med. Sci, 1934, 187, p. 401.

53 - DOUROV (N.) -
Amyloïdosis : the present state of the question.
Brux. Med. Mar 1974, 54, 3, pp 167-179.

54 - DREHER (R.), LETTERER (E.) -
Development of congophilic stellate deposits in experimental amyloïdosis of mice produced by transplanting viable spleen cells.
Virchows Arch. Zellpathol., 6 mar 1973, 12, 3, pp 273-280.

55 - DRIVSHOLM (A.) -
Myelomatosis. A clinical and chemical study of 105 cases.
Acta Med. Scand., 1964, 176, pp 509-524.

56 - DUCROT (H.) et SLAMA -
Les conditions du diagnostic de l'amylose rénale. Les actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1 vol., Paris, 1963, Ed. Med. Flammarion, p.115.

57 - DUHAMEL (A.) et VERGOZ (G.) -
Syndrome hémorragique par déficit acquis en facteur X.
Soc. Med. Hop. Paris 1966, pp 117-141.

58 - DUHAMEL (G.), SULTAN (C.), VERGOZ (D.) et ANDRE (R.) -
Les localisations à la moelle osseuse de l'amylose dans les dysglobulinémies.
Recherche par la fluorescence sur biopsie de moelle.
Nouv. Presse Med., 1967, 75, p. 1289.

59 - EDMUNDSON (A.B.), ELY (K.R.), GIRLING (R.L.), ABOLA (E.E SCHIFFER (M.), WESTHOLM (F.A.), FAUSCH (M.D.), DEUTSCH (H.F.) -
Binding of 2,4 dinitrophenyl compounds and other small molecules to a crystalline lambda-type Bence-Jones Dimer
Biochemistry, 27 aug. 1974, 13, 18, pp 3816-3827.

60 - EIN (D.), KIMURA (S.), GLENNER (G.G.) -
An amyloïd fibril protein of unknown origin : partial amino-acid sequence analysis.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 31 Jan 1972, 46, 2, pp 498-500.

61 - EIN (D.), KIMURA (S.), TERRY (W.D.), MAGNOTA (J.), GLENNER (G.G.) -
Amino-acid sequence of an amyloïd fibril protein of unknow origin.
J. Biol. Chem., 1972, 247, p.5653.

62 - EISEN (H.N.) -
Primary systemic amyloïdosis.
Amer. J. Med. 1946, 1, p.144.

63 - EPSTEIN (W.V.), TAN (M.), WOOD (I.S.) -
Formation of "Amyloïd fibrils in vitro by action of human kidney lyposomal enzymes on Bence-Jones Proteins.
J. Lab. Clin. Med., Jul. 1974, 84, 1, pp 107-110.

64 - FARHANGI (M.), OSSERMAN (E.F.) -
The treatment of multiple myeloma.
Semin. Hematol., Apr 1973, 10, 2, pp 149-161.

65 - FATEH (A.), LAMERZ (R.), PRECHTEL (K.), KNEDEL (M.), BECKERT (E.) -
Amyloïdosis and paraproteinemia.
Verh. Dtsch Ges. Inn. Mel., 1971, 77, pp 782-785.

66 - FENOGLIO (C.), FERENCZY (A.), ISOBE (T.), OSSERMAN (E.F.)
Hepatoma associated with marked plasmacytosis and poly-clonal hypergamma-globulinemia.
Am. J. Med., Jul 73, 55, 1, pp 111-115.

67 - FINKEL (P.N.), KRONENBERG (K.), PESCE (A.J.), POLLAK (V.E PIRANI (Cl.) -
Adult Fanconi syndrome, amyloïdosis and marked Kappa-ligh chain proteinuria.
Nephron, 1973, 10, 1, pp 1-24.

68 - FRANKLIN (E.C.) -
Editorial : the complexity of amyloïd .
New Engl. J. Med., 28 Feb 1974, 290, 0, pp 512-513.

68b- FREDERICKSEN (T.), GOTZCHE (H.), HARBOE (N.), KIAGER (W.), MELLEMGAARD (K.) -
Familial primary amyloïdosis with severe amyloïd heart disease.
Amer. J. Med., 1962, 33, p.328.

69 - GAAN (D.) et al. -
Postural hypotension in amyloïd disease.
Am. Heart J. ,1972, 84, pp 395-400, 19 ref.

70 - GEFFROY (Y.), COLLIN (R.), DUPREY (F.), HEMET (J.), HECKETSWEILLER (P.) et GALMICHE (J.P.) -
Amylose digestive à forme occlusive révélatrice d'un myélome. Présentation d'un cas.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1973, 62, pp 399-409.

71 - GLENNER (G.G.) -
Immunoglobulin and amyloïd fibril proteins.
Br. J. Haematol., may 1973, 24, 5, pp 533-537.

72 - GLENNER (G.G.) -
Nature et pathogénie de l'amylose généralisée.
Actualités Néphrologiques Hôp. Necker, 1974, pp 293 - 290 (42 ref.)

73 - GLENNER (G.G.), EANES (E.D.), PAGE (D.L.) -
The relation of the properties of Congo red-stained amyloï fibrils to the conformation.
J. Histochem. Cytochem., oct. 1972, 20, 10, pp 821-826.

74 - GLENNER (G.G.), EANES (E.D.), BLADEN (H.A.), LINKE (R.P.), TERMINE (J.D.) -
Beta-Pleated sheet fibrils. A comparison of native amyloïd with synthetic protein fibrils.
J. Histochem. Cytochem., dec 1974, 22, 12, pp 1141-1158.

75 - GLENNER (G.G.), EIN (D.), TERRY (W.D.) -
The Immunoglobulin origin of amyloid.
Amer. J. Med. , Feb. 1972, 52, 2, pp 141-147.

76 - GLENNER (G.G.), TERRY (W.D.) -
Characterization of amyloïd.
Ann. Rev. Med., 1974, 25, pp 131-135.

77b- GODEAU (P.), HERREMAN (G.), CENAC (A.), SAINT-MAUR DE (P.)
OLLIER (M.P.), HARTMANN (L.) -
Maladie de Waldenström, amylose et Endocardite marastique.
Ann. Med. Interne (Paris), 1974, 125, 3, pp 285-294.

77t- GODEAU (P.), HERREMAN (G.), FRANCES (C.) et HERSON (S.)-
Aspects de l'amylose en Médecine Interne. A propos de
24 observations.
Ann. Med. Interne (Paris), 1974, 11, pp 780-791.

78 - GORDON (D.A.), PRUZANSKI (W.), OGRYZLO (M.A.), LITTLE (H.A
Amyloid arthritis simulating rheumatoid disease in five
patients with multiple myeloma.
Amer. J. Med., Aug. 1973, 55, 2, pp 142-154.

79 - GROSGOGEAT (Y.) et JULIEN (B.) -
Amyloïdose cardiaque.
Rev. Prat. (Paris), 1974, 24, p.1893.

80 - HALLEN (J.) -
Discrete gammaglobulin (M.) components in serum : clinical
study of 150 subjects without myelomatosis.
Acta Med. Scand., 1966, 179, p.462.

81 - HARRISON (C.V.), MILNE (M.D.) and STEINER (R.E.) -
Clinical aspects of renal vein thrombosis.
Q.J. Med., 1956, 25, p.285.

82 - HEPTINSTALL (R.H.) and JOEKES (A.M.) -
Renal amyloïdosis : A report on 11 cases proven by renal
biopsy.
Ann. Rheum. Dis., 1960, 19, p.126.

83 - HINGLAIS (H.) et de MONTERA (H.) -
Etude au microscope électronique de six cas d'amylose rénale humaine.
Pathol. Biol. (Paris), 1964, 12, p.176.

84 - HIRBEC (G.), GOUYGOU (C.), LAGRUE (G.) -
A new histological staining : chromotropic silver hexamethylenetetramine. Its results in renal pathology.
Sem. Hop. Paris, 14 Feb 1974, 50, 8, pp 523-529.

85 - HIROTA (Y.) -
Aging and diseases : multiple myeloma.
Jap. J. Clin. Med., jan 1974, 32, 1, pp 102-112.

86 - HOBBS (J.R.) -
An a b c of amyloïd.
Proc. R Soc. Med., jul 1973, 66, 7, pp 705-710.

87 - HUSBY (G.), BLOMHOFF (J.P.), SKREDE (S.), ELGJO (K.), GJONE (E.) -
Detection of immunoglobulins in paraffin-embedded liver biopsies. Findings in active chronic hepatitis.
Scand. J. Gastroenterol., 1973, 8 , 7, pp 621-629.

88 - HUSBY (G.) NATVIG (J.B.), HARBOE (M.) -
The occurence in seria with M-components of different proteins related to amyloïd fibrils.
Scand. J. Immunol., 1974, 3, 4, pp 391-396.

89 - HUSBY (G.), NATVIG (J.B.), MICHAELSEN (T.E.), SLETTEN (K.), HOST (H.) -
Unique amyloïd protein subunit common to different types amyloid fibril.
Nature, 10 aug. 1973, 244, 415, pp 362-364.

90 - HUSBY (G.) NATVIG (J.B.), SLETTEN (K.) -
New, third class of amyloïd fibril protein.
J. Exp. Med., 1 mar 1974, 139, 3, pp 773-778.

91 - HUSBY (G.), SLETTEN (K.), MICHAELSEN (T.E.), NATVIG (J.B.
Antigenic and chemical characterization of non-immunoglobulin amyloïd proteins.
Scand. J. Immunol., 1972, 1, 4, pp 393-400.

92 - HUSBY (G.), SLETTEN (K.), MICHAELSON (T.E.), NATVIG (J.B.
Amyloïd fibril protein subunit, "protein as : distributio
in tissue and serum in different clinical types of amyloïdosis including that associated with myelomatosis and Waldenström's macroglobulinemia.
Scand. J. Immunol., 1973, 2, 4, pp 395-404.

93 - ISOBE (T.), OSSERMANN (E.F.) -
Pathologic conditions associated with plasma cell cyscrasias : a study of 806 cases.
Ann. N. Y. Acad., Sci, 1971, 190, pp 507-518.

94 - ISOBE (T.), OSSERMAN (E.F.) -
Patterns of amyloïdosis and their association with plasma-cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins.
New Engl. J. Med., 2 Feb 1974, 290, 9, pp 473-477.

95 - ISOBE (T.), OSSERMAN (E.F.) -
Plasma cell dyscrasio associated with the production of incomplete (deleted) igglambda molecules, gamma heavy chains, and free lambda chains containing carbohydrate : description of the first case.
Blood, Apr 74, 43, 4, pp 505-526.

96 - JANNER (M.), LIPPERT (H.D.), STOLZENBACH (G.) -
Follicular mucinosis and large area, partly lichenoid, partly sclerodermiforme generalized paramyloïdosis as a cutaneous paraneoplastic syndrome in myeloma (Igd an light chain plasmacytoma).
Z. Hautkr., 15 aug. 1974, 49, 16, pp 673-681.

97 - JERRY (L.M.) -
Significance of paraproteins in neoplasic disease.
Prog. Exp. Tumor Res., 1974, 19, pp 59-90.

97b- JONES (N.F.), HILTON (P.J.), TIGHE (J.R.) et al -
Treatment of "Primary" renal amyloïdosis with melphalan.
Lancet, 1972, 2, pp 616-619.

98 - KAHN (T.) et al.
Nephrotic syndrome in myeloma with amyloïdosis.
J. Mount Sinai Hospital N.Y. (jan -Feb 1969), 36, pp15-20

99 - KIMBALL (K.G.) -
Amyloïdosis in association with neoplastic disease.
Ann. Int. Med., 1975, 55, p.958.

100 - KYLE (R.A.) -
Multiple myeloma : review of 869 cases.
Mayo Clin. Pro., 1975, 50, pp 20-29.

101 - KYLE (R.A.), and BAYRD (E.D.) -
"Benign" monoclonal gammapathy. A potentialy malignant condition ?
Am. J. Med., 1966, 40, pp 426-430.

102 - KYLE (R.A.), KOTTKE (B.A.) and SCHIRGER (A.) -
Orthostatic hypotension as a clue to primary systemic amyloïdosis.
Circulation, 1966, 34, p.883.

103 - KYLE (R.A.), MALDONADO (J.E.), BAYRD (E.D.) -
Idiopathy Bence-Jones proteinuria : a distinct entity ?
Amer. J. Med., 1973, 55, pp 222-226.

104 - KYLE (R.A.), PEASE (G.), RICHMOND (H.), and SULLIVAN (L.
Bone marrow aspiration in antemortem diagnosis of primary systemic amyloïdosis.
Amer. J. Clin. Pathol., 1966, 45, pp 252-257.

104b- KYLE (R.A.) and BAYRD (E.D.) -
"Primary" systemic amyloïdosis and myeloma. Discussion of relationship and review of 81 cases.
Arch. of Intern. Med., 1961, 107, pp 344-355.

105 - LAGRUE (G.) -
Amylose : Maladie des chaînes légères. In :
Concours Med. 1974, 96, 16, p.2441.

106 - LAGRUE (G.) -
Les grandes variétés étiologiques des maladies amyloïdes
Rev. Prat (Paris), 1974, 24, p.1873.

107 - LAGRUE (G.) et BARIETY (J.) -
Les amyloïdoses.
Ann. Biol. Clin., 1972, 30,5, pp 467-480 (52 réf.)

108 - LAGRUE (G.) et HIRBEC (G.) -
La maladie amyloïde : acquisitions récentes.
Nouv. Presse Med., 1972, 1, p.2551.

109 - LAGRUE (G.), INTRATOR (L.), HIRBEC (G.), GOUYGOU et ZHEPOVA (F.) -
Protéinurie et gammapathies monoclonales transitoires. Disparition après suppression d'une infection focale amygdalienne.
Nouv. Presse. Med., 1974, 3, 19, pp 1221-1222.

110 - LARCAN (A.) et coll. -
Syndrome néphrotique et maladie de Kahler.
A propos de 5 observations.
Semaine des Hôpitaux (1964), 40, p.69.

111 - LAROCHE (C.), NENNA (A.), SELIGMAN (M.) et al. -
Dysproteinemie pseudomyelomateuse au cours de pyonéphroses.
Presse Med., 1964, 72, pp 2833-2837.

112 - LAROCHE (C.), WOLFROMM (R.), MILLIEZ (P.), SAMRLQ (P.), et LAGRUE (G.) -
Etude clinique, biologique et anatomique de 31 cas d'amylose rénale.
J. Urol. Nephrol., 1958, 64, pp 544-551.

113 - LEARD (S.E.) and JAQUES (W.E.) -
Amyloïd disease with hypertension : Report of a case and review of the litterature.
New England J. Med., 1950, 242, p.891.

114 - LEMAIRE (V.), BARIETY (J.), DRUET (Ph.), DE SEZE (S.) , et DRYLL (A.)-
Syndrome néphrotique régressif au décours d'une amylos rénale d'évolution prolongée.
Ann. Med. Interne, 1972, 123, n°3.

115 - LEMENAGER (J.) et PORIN (J.) -
Amylose rénale d'évolution favorable chez un tuberculeu pulmonaire.
Ouest Med., 1957, 10, pp 782-786.

116 - LEVI (D.F.), WILLIAMS (R.C.) LINDSTROM (F.D.) -
Immunofluorescent studies of the myeloma kidney with special reference to light chaim disease.
Amer. J. Med., 1968, 44, pp 922-933.

117 - LEVI (D.F.), WILLIAMS (R.L.), REES (E.D.) -
Multiple myeloma and renal impairment.
Lancet, 1973, 2, pp 1205-1206.

118 - LEVIN (M.), FRANKLIN (E.S.), FRANGIONE (B.) and PRAS (M.) -
A non immunoglobulin protein. The major constituent of some human amyloïd fibrils.
J. Clin. Invest., 1972, 51, p.56.

119 - LIMAS (C.), WRIGHT (J.R.), MATSUZAKI (M.), CALKINS (E.)
Amyloïdosis and multiple myeloma. A reevaluation using a control population.
Amer. J. Med. Feb 1973, 54, 2, pp 166-173.

119b- LINDEMANN (R.), SHEER (R.L.) and RAIZ (L.) -
Renal amyloïdosis.
Ann. Int. Med., 1961, 54, pp 883-898.

120 - LINDSTROM (F.D.), HARDY (W.R.), EBERLE (B.J.), WILLIAMS (J.R.C.) -
Multiple myeloma and benign monoclonal gammapathy : differenciation by immunofluorescence of lymphocytes.
Ann. Int. Med., 1973, 78, pp 837-844.

121 - LINKE (R.P.), SIPE (J.D.), POLLOCK (P.S.), IGNACZAK (T.F.), GLENNER (G.G.) -
Isolation of a low-molecular-weight serum component antigenically related to an amyloïd fibril protein of unknown origin.
Proc. Ntl. Acad. Sci. USA, apr 1975, 72, 4, pp 1473-1476

122 - LINKE (R.P.), ZUCKER-FRANCLIN (D.), FRANKLIN (E.D.) -
Morphologic, Chemical, and immunologic studies of amyloïd-like fibrils forme from Bence-Jones proteins by proteolysis.
J. Immunol., Jul 73, 111, 1, pp 10-23.

123 - LOVISETTO (P.), RICCI (C.), MARCHI (L.), BIARESE (V.) -
Amyloïdosis : an immunoproliferative disease.
Recent Prog. Med. (Roma), Sep 1973, 55, 3, pp 229-248.

124 - LOWENSTEIN (J.) and GALLO (G.) -
Remission of the nephrotic syndrome in renal amyloïdosis
New Engl. J. Med., 1970, 282, pp 128-132.

125 - LUKE (R.G.), ALLISON (M.E.M.), DAVIDSON (J.F.) -
Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloïdosis.
Ann. Inter. Med., 1969, 70, p.1211.

126 - LYNCH (W.J.), JOSKE (R.A.) -
The occurence of abnormal serum proteins in patients with epithelial neoplasms.
J. Clin. Path., 1966, 19, pp 461-463.

127 - MAGNUS - LEVY (A.) -
Amyloïdosis in multiple myeloma : Progress noted in 50 years of personal observation.
J. Mt Sinaï Hosp. N.Y., 1952, 19; pp 8-9.

128 - MALDONADO (J.E.), VELOSA (J.A.), KYLE (R.A.) and al -
Fanconi syndrome in adults : a manifestation of a latent form of myeloma.
Amer. J. Med., 1975, 58, pp 354-364.

129 - MARTIN (J.H.) et al. -
Renal amyloïdosis a biopsy study.
Amer. J. Med. Sci,1966, 251, p.129.

130 - MATHEWS (W.H.) -
Primary systemic amyloïdosis.
Amer. J. Med. Sci, 1954, 228, p.317.

130b- MAXWELL (M.H.), ADAMS (D.A.) et al. -
Corticosteroïd therapy of amyloïd nephrotic syndrom.
Ann. Int. Med. 1964, 60, pp 539-555.

131 - MICHAUX (J.L.), HEREMANS (J.F.) -
Thirty cases of monoclonal immunoglobulins disorders other than myeloma or macroglobulinemia : a classification of diseases associated with the production of monoclonal type immunoglobulins.
Amer. J. Med., 1969, 46, pp 562-579.

132 - MIGLIORE (P.J.), ALEXANIAN (R.) -
Monoclonal gammapathy in human neoplasia.
Cancer 1968, 21, pp 1127-1131.

133 - MIROUZE (J.), PAGES (A.) et JAFFIOL (C.) -
Formes endocriniennes de la maladie amyloïde. In : Maladie Amyloïde, 35è Congrès de Médecine Française.
Masson ed., Paris, pp 261-278.

134 - MISSMAHL (H.P.), HELLER (H.), SOHAR (E.), and GAFNI (J.) -
Amyloïdosis : its differenciation into perireticular and pericollagen types.
J. Path. Bact., 1964, 88, pp 15-34.

135 - NOORGAARD (O.) -
Recherches sur l'évolution préclinique du myélome multiple.
Acta Med. Scand., 1964, 176, pp 137-146.

136 - OOI (B.S.), et coll. -
Multiple myéloma with massive proteinuria and terminal renal failure.
Amer. J. Med., 1972, 52, p.538.

137 - OSSERMAN (E.F.) -
Plasma-cell myeloma II Clinical aspects.
New Engl. J. Med., 1959, 261, pp 952-960, 1006-1014.

138 - OSSERMAN (E.F.) -
Editorial : Lysozyme.
New Engl. J. Med., 20 feb 1975, 292, 8, pp 424-425.

139 - OSSERMAN (E.F.), TAKATSUKI (K.), TALAL (N.) -
The pathogenis of "amyloïdosis" : studies on the role of abnormal gammaglobulins and gamma globulins fragment of the Bence-Jones type in the pathogenis of "primary" and "secondary" amyloïdosis, and the "amyloïdosis" associated with plasma cell myeloma.
Semin. Hematol., 1964, 1, 3, p.86.

140 - OSTERTAG (B.) -
Demonstration eimer eigenartigen familiaren "Paramyloïdose".
Zenhalbl. Allg. Pathol., 1932, 56, p.253.

141 - PAGES (A.) -
Tumeurs et amylose.
Arch. Anat. Pathol., 1974, 22,2, pp 85-92.

142 - PARAF (A.), COSTE (Th), RAUTUREAU (J.) et TEXIER (J.) -
La régression de l'amylose. Disparition d'une amylose hépatique massive après néphrectomie pour cancer (48 ref.) .
Presse Méd., 1970, 78, pp 547-548.

142b- PEARSE (A.G.) -
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APVD series and the embryologic, physiologic, and pathologic implications of the concept.
J. Histochem. Cytochem., 1969, 17, pp 303-313.

143 - PENMAN (H.G.), THOMSON (K.J.) -
Amyloïdosis and renal carcinoma : a post mortum study.
J. Pathol., 1972, 107, 1, pp 45-47.

144 - PERRY (M.C.), KYLE (R.A.) -
The clinical signifiance of Bence-Jones proteinuria.
Mayo Clin. Proc., 1975, 50, pp 234-238.

145 - PETER (C.P.) -
Possible immune origin of age-related pathological char in long-lived mice.
J. Gerontol., Jul 1973, 28, 3, pp 265-275.

146 - PICK (A.I.), OSSERMAN (E.F.) -
Amyloïdosis associated with plasma cell dyscrasias.
Amyloïdosis. Edited by E. Mandema, L. Rvinen, J.H. Sholten et al., Amsterdam, Excerpt Medica, 1968, pp 100-109.

147 - QUITTNER (H.) -
Clinical diagnosis of the monoclonal gammopathies.
Ann. Clin. Lab. Sci nov-dec 1974, 4, 6, pp 471-476.

148 - REIMANN (H.A.) -
Recovery from amyloïdosis.
J.A.M.A., 1935, 104, p. 1070.

149 - RICCI (C.), CASCIO (G.), BONARDI (R.), BALDI (C.), OSENDA (M.), VITRANO (G.) -
Bening concomitant paraproteinemias.
Immunoclinical study, Minerva Med., 3 feb 1974, 65, 8, pp 371-390.

150 - RICHAUD (C.), OLMER (M.), SALVADORI (J.M.), DUCROS (J.)
Néphroépithéliome du rein unique associé à des manifestations nerveuses avec paraprotéine IgM.
J. Urol. Nephrol., 1973, 79, pp 896-899.

151 - RICHTER (G.W.) -
The resorption of amyloïd under experimental conditions.
Amer. J. Pathol., 1954, 30, p.239.

152 - RITZMANN (S.E.), LEVIN (W.C.)et al. -
Idiopatic (asymptomatic) monoclonal gammopathies.
Arch. Intern. Med., 1975, 135, pp 95-106.

153 - ROSEN (B.J.) -
Multiple myeloma. A clinical review.
Med. Clin. North Amer., mar 1975, 59, 2, pp 375-386.

154 - ROSEN (S.) et coll.-
Multiple myeloma and the nephrotic syndrome. A biochemical and morphological study.
Amer. J. Clin. Pathol. (Mai 1967), 47, pp 567-579.

154b- RUKAVINA (J.G.), BLOCK (W.D.), JACKSON (C.E.), FALLS (H.F.), CARREY (J.H.), and CURTIS (A.C.) -
Primary systemic amyloïdosis : Review and Experimental, Genetic, and Clinical study of 29 cases with particular Emphosis on the Familial Form.
Médecine, 1956, 35, pp 239-334.

155 - RULLIERE (R.) -
Les amyloïdoses cardiaques.
Presse Med., (Paris), 1962, 70, p.1704.

156 - SCHUBERT (G.E.), VEIGEL (J.), LENNERT (K.) -
Structure and function of the kidney in multiple myeloma.
Virchows Arch (Pathol. Anat.), 1972, 355, pp 135-151.

157 - SHAPIRA (E.), YOGEV (R.), PRAS (M.), RUSSELL (A.) -
Specific antiserum to rheumatoid arthritis amyloid and its cross reactivity with various amyloïd preparation.
Isr. J. Med. Sci, Jul 1973, 9, 7, pp 868-874.

157b- SHARPSTONE (P.), OGG (C.S.) and CAMERON (J.S.) -
Nephrotic syndrom due to primary renal disease in adults.
British. Med. J. , 1969, 2, p.535.

158 - SHIRAHAMA (T.), BENSON (M.D.), COHEN (A.S.), TANAKA (A.)
Fibrillar assemblage of variable segments of immunoglobulin light chains : an electron microscopic study.
J. Immunol., jan 1973, 110, 1 pp 21-30.

159 - SHIRAMA (T.) et COHEN (A.S.) -
High resolution electron microscopic analysis of the amyloïd fibril.
J. Cell. Biol., 1967, 33, p.679.

160 - SHIRAHAMA (T.), COHEN (A.S.) -
Ultrastructural evidence for leakage of lysosomal conten
after phagocytosis of monosodium urate crystals.
A mechanism of gouty inflammation.
Amer. J. Pathol., sep 1974, 76, 3, pp 510-520.

161 - SHIRAHAMA (T.), COHEN (A.S.) -
Blockage of amyloïd induction by colchicine in an animal model.
J. Exp. Med., 1 oct 1974, 140, 1, pp 1102-7.

162 - SHIRAHAMA (T.), COHEN (A.S.) -
An analysis of the close relationship of lysosomes to early deposits of amyloïd. Ultrastructural evidence in experimental mouse amyloïdosis.
Amer. J. Pathol., oct 1973, 73, 1, pp 97-114.

163 - SHUSTER (J.), GUTKOWSKI (A.), SILVERMAN (M.) -
Renal metabolism of Bence-Jones protein (abstract).
Clin. Res., 1970, 18, p.733.

164 - SHORT (I.A.), SMITH (J.P.) -
Myelomatosis associated with glycosuria and aminoaciduria.
Scott. Med. J., 1959, 4, p.89.

165 - SIMON (L.), SERRE (H.), BAUMELOU (H.), BALDET (P.), BLOTMAN (F.), CLAUSTRE (J.) -
Carpal tunnel syndrome due to tenosynovitis of the wrist with amyloïd deposits in the course of myeloma.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic, feb 1975, 42, 2, pp 119-122.

166 - SKINNER (M.), BENSON (M.D.), COHEN (A.S.) -
Amyloïd fibril protein related to immunoglobulin lambda-chains.
J. Immunol., apr 1975, 114, 4, pp 1433-1435.

167 - SKINNER (M.), CATHCART (E.S.), COHEN (A.S.), BENSON (M.D.) -
Isolation and identification by sequence analysis of experimentally induced guinea pig amyloïd fibrils.
J. Exp. Med., 1 sept 1974, 140, 3, pp 871-876.

168 - SKINNER (M.), COHEN (A.S.) -
P-Component of amyloïd : amino-terminal sequence.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 18 Sep 1973, 54, 2, pp 732-736.

169 - SKINNER (M.), COHEN (A.S.), SHIRAHAMA (T.), CATHCART (E.S.) -
P-Component (Pentagonal Unit) of amyloïd : isolation, characterization and sequence analysis.
J. Lab. Clin. Med., oct 1974, 84, 4, pp 604-614.

170 - SLETTEN (K.), HUSBY (G.), NATVIG (J.B.) -
N-Terminal amino acid sequence of amyloïd fibril protection art, prototype of a new Lambda-variable subgroup, V Lambda.
V. Scand. J. Immunol. , 1974, 3, 6, pp 833-836.

171 - SOHAR (E.), GAFNI (J.), PRAS (M.), and HELLER (H.) -
Familial Mediterranean : A survey of 470 cases and review of the litterature.
Amer. J. Med., 1967, 43, p.227.

172 - STEVENS (A.R.) -
Evolution of multiple myeloma.
Arch. Intern. Med., 1965, 115, pp 90-93.

173 - STONE (M.J.), FRENKEL (E.P.) -
The clinical spectrum of light chain myeloma. A study of 35 patients with special reference to the occurence of amyloïdosis.
Amer. J. Med., may 1975, 58, 5, pp 601-619.

174 - STREIFF (F.), HUMBERT (J.C.), BERTRAND (F.), WATELET (M.), PAYSANT (P.) -
Fréquence des gammapathies monoclonales isolées. Confrontation biochimique à propos de 394 cas d'immunoglobulines pathologiques.
Nouv. Rev. Fr. d'Hématol., 1971, 11, pp 636-641.

175 - TAKATSUKI (K.) -
Symposium on amyloïdosis among the Japanese. Immunoglobulins and amyloïdosis.
J. Jap. Soc. Intern. Med., jul 1972, 61, 7, pp 775-777.

176 - TERRY (W.D.), PAGE (D.L.), KIMURA (S.), ISOBE (T.), OSSERMAN (E.F.), GLENNER (G.G.) -
Structural identity of Bence-Jones and amyloïd fibril proteins in a patient with plasma cell dyscrasia and amyloïdosis.
J. Clin. Invest., may 1973, 52, 5, pp 1276-1281.

176b- TRIEGER (N.) , COHEN (A.S.) and CALKINS (E.) -
Gingival biopsy as diagnostic aid in amyloïd disease.
Arch. Nal. Biol., 1960, 1, pp 187-192.

177 - TRIGER (D.R.) and JOEKES (A.M.) -
Renal amyloïdosis -a fourteen years follow-up.
Q.J. Med., 1973, 42, p.15.

178 - VASSAR (P.S.) and CULLING (G.F.A.) -
Fluorescent amyloïd staining of casts in myeloma nephrosis.
Arch. Pathol., 1962, 73, p.71.

179 - VERROUST (P.), MERY (J.Ph.), MOREL-MAROGER (L.), CLAUVEL (J.P.) et RICHET (G.) -
Les lésions glomérulaires des gammapathies monoclonales et des cryoglobulinémies idiopathiques IgG-IgM.

180 - WALDENSTROM (H.) -
On the formation and disappearance of amyloïd in man.
Acta Chir. Scand., 1928, 63, p.479.

181 - WALDENSTROM (J.) -
The occurence of benign, essential monoclonal (M type), from macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis : IV studies in the gammapathies.
Acta. Med. Scand., 1964, 176, p.345.

182 - WARNATZ (H.) -
Dys - and paraproteinoses -
Fortschr Med, 14 jun 1973, 91, 7, pp 735-741.

183 - WEISS (S.W.) and PAGE (D.L.) -
Amyloïd nephropathy of Ostertag with special reference to renal glomerular giant cells.
Amer. J. Pathol., 1973, 72, p.447.

184 - WELLS (J.V.),-FUDENBERG (H.H.) -
Paraproteinemias.
LM, feb 1974, pp 1-45.

185 - VESIN (P.) -
Paraprotéines et cancer.
Med. et Hyg. (Genève), 1967, pp 8-9.

186 - VESIN (P.) et CATTAN (D.) -
Cancer épithélial et immunoglobulines monoclonales.
Sem. Hop. Paris, 1975, 51, pp 817-821.

187 - WILLIAMS (G.) -
Histological studies in resorption of experimental amyloïd.
J. Pathol. Bacteriol., 1967, 94, p.331.

188 - WILSON (S.K.), BUCHANAN (R.D.), STONE (W.J.), RHAMY (R.K.) -
Amyloïd deposition in the prostate.
J. Urol., sep 1973, 110, 3, pp 322-323.

189 - WRIGHT (J.R.), CALKINS (E.), BREEN (W.J.) and SCHULTZ (R.T.) -
Relationship of amyloïd to aging : Review of the litterature and systematic study of 83 patients derived from a general hospital population.
Médecine (Baltimore), 1969, 48, p.39.

190 - ZLOTNICK (A.), ROSENMANN (E.) -
Renal pathologic findings associated with monoclonal gammapathies.
Arch. Intern. Med., 1975, 135, p.40.

190b- XXXVè Congrès de Médecine de Paris -
La maladie amyloïde.
Masson Edit., Paris 1965.

0-0-0-0-0

TABLE DES MATIERES

	PAGES
INTRODUCTION	1
I - NATURE DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE	2
II - VARIETES ETIOLOGIQUES DES AMYLOSES	8
III - PRESENTATION DES OBSERVATIONS	15
IV - COMMENTAIRES CLINIQUES ET ANATOMIQUES	52
V - RAPPORT ENTRE AMYLOSE ET MYELOME	77
VI - AMYLOSE ET IMMUNOPATHIE	93
VII - CONCLUSION	99
VIII - BIBLIOGRAPHIE	101

VU

ET PERMIS D' IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE PARIS-VAL-DE-MARNE

J.L. BEAUMONT

VU

LE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Le Professeur G.LAGRUE

VU

LE DOYEN

M. RAPIN